Compendiu de SPECIALITĂȚI MEDICO-CHIRURGICALE

vol. 2

Util pentru intrare în rezidențiat

Coordonatori:
Victor STOICA
Viorel SCRIPCARIU

UMF "GR. T. POPA" IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CUPRINS *(volumul 2)*

CAPITOLUL IX – **PEDIATRIE** **1**
Coordonator: *Doina Anca Pleşca*
29. CONVULSIILE LA COPIL 1
Georgeta Diaconu
30. INFECŢIILE DE CĂI AERIENE SUPERIOARE LA COPIL 19
Oana Mărginean
31. NUTRIŢIA ŞI ALIMENTAŢIA. BOLILE CARENŢIALE 35
31.1. PRINCIPII GENERALE DE NUTRIŢIE ŞI ALIMENTAŢIE 35
Marioara Boia
31.2. MALNUTRIŢIA 40
Marioara Boia
31.3. RAHITISMUL CARENŢIAL LA COPIL 49
Constantin Ilie
31.4. ANEMIA FERIPRIVĂ 55
Marioara Boia
32. INFECŢIILE PERINATALE 61
Sorin C. Man

CAPITOLUL X – **NEUROLOGIE** **75**
Coordonator: *Ovidiu Alexandru Băjenaru*
33. ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE 75
Ovidiu Alexandru Băjenaru

CAPITOLUL XI – **REUMATOLOGIE** **109**
Coordonator: *Ruxandra Ionescu*
34. BOLI INFLAMATOARE REUMATICE CRONICE 109
34.1. POLIARTRITA REUMATOIDĂ 109
Andra Bălănescu
34.2. SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ŞI SPONDILOARTRITELE 129
Daniela Opriş
34.3. ARTRITA PSORIAZICĂ 141
Paulina Ciurea
35. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC 152
Ioana Săulescu, Ruxandra Ionescu

BCU "CAROL I" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL XII – **CHIRURGIE GENERALĂ** **167**
Coordonatori: *Viorel Scripcariu, Lazăr Fulger*
36. APENDICITA ACUTĂ 167
Lazăr Fulger, Stelian Pantea
37. LITIAZA BILIARĂ 172
37.1. LITIAZA VEZICULEI BILIARE 172
Traian Pătraşcu, Horia Doran
37.2. LITIAZA CĂII BILIARE PRINCIPALE 180
Dan N. Straja, Simion Laurenţiu
38. PANCREATITA ACUTĂ 188
Valentin Muntean
39. PERITONITELE 205
Ion Georgescu, Eugen Georgescu, Ştefan Pătraşcu
40. OCLUZIILE INTESTINALE 218
Eugen Târcoveanu, Viorel Scripcariu, Alin Vasilescu
41. HEMORAGIILE DIGESTIVE 228
Marius Coroş
42. CANCERUL COLORECTAL 251
Viorel Scripcariu, Maria Gabriela Aniţei
43. CANCERUL GASTRIC 262
Lazăr Fulger, Ciprian Duţă
44. CANCERUL MAMAR 273
Alexandru Blidaru, Cristian I. Bordea, Mihai Pleşca, Mihaela Radu
45. TRAUMATISMELE TORACICE ŞI ABDOMINALE 286
Valentin Muntean, Ovidiu Fabian, Flaviu Mureşan

CAPITOLUL XIII – **UROLOGIE** **315**
Coordonatori: *Viorel Scripcariu, Lazăr Fulger*
46. LITIAZA URINARĂ 315
George Mitroi

CAPITOLUL XIV – **ORTOPEDIE** **327**
Coordonatori: *Viorel Scripcariu, Lazăr Fulger*
47. FRACTURILE OASELOR LUNGI - GENERALITĂŢI 327
Tudor Sorin Pop, Ancuţa Zazgyva

CAPITOLUL XV – **OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE** **349**
Coordonatori: *Radu Vlădăreanu, Doru Anastasiu*
48. CONSULTAŢIA PRENATALĂ, SFATUL GENETIC, DIAGNOSTICUL DE SARCINĂ 349
48.1. CONSULTAŢIA PRENATALĂ 349
Doru Anastasiu
48.2. SFATUL GENETIC 354
Marius Biriş, Ciprian Crişan, Dan Păscuţ

BCU "VASILE GOLDIŞ" WESTERN UNIVERSITY LIBRARY

48.3. DIAGNOSTICUL DE SARCINĂ 359
Dan Păscuţ
49. CANCERUL DE COL UTERIN ŞI TUMORILE BENIGNE GENITALE 364
49.1. PATOLOGIA PRENEOPLAZICĂ ŞI NEOPLAZICĂ A COLULUI UTERIN 364
Gheorghe Peltecu
49.2. PATOLOGIA TUMORALĂ BENIGNĂ UTERINĂ ŞI OVARIANĂ 372
Radu Vlădăreanu
50. INFECŢIILE GENITALE 383
Florin Stamatian

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL IX

PEDIATRIE

29. CONVULSIILE LA COPIL

Georgeta Diaconu

Convulsiile ocupă la copil un loc important în patologia neurologică atât prin incidenţa crescută, cât şi prin dramatismul manifestărilor. Crizele convulsive pot afecta copiii de toate vârstele ridicând probleme legate de etiologie, tratament şi prognostic.

Criza convulsivă este definită ca fiind un episod brusc şi stereotip cu modificări în activitatea motorie, comportamentală, senzitivo-senzorială, emoţională şi deseori a conştienţei, datorat unei descărcări electro-chimice anormale la nivel cerebral.

Aspectul clinic al convulsiilor depinde de gradul de maturare al SNC, spectrul manifestărilor clinice fiind foarte variat. Apariţia crizei convulsive implică o depolarizare haotică a neuronilor cerebrali şi propagarea descărcării la teritorii mai mult sau mai puţin extinse din creier care pot avea corespondent atât clinic, cât şi electroencefalografic (EEG).

Aceste manifestări paroxistice sunt reunite sub termenul generic de crize epileptice care nu sunt sinonime cu epilepsia; ele pot reprezenta simptomul unei afecţiuni generale, metabolice, locale neurologice etc. Crizele provocate de o patologie cerebrală acută sau de cauze extracerebrale ce apar la un individ normal ca răspuns la anumiţi factori declanşatori sunt denumite „ocazionale" sau „accidentale", ca de exemplu convulsiile febrile, convulsiile ce survin la debutul unor neuroinfecţii, în anomaliile metabolice tranzitorii, intoxicaţii.

Epilepsia este o boală cronică cerebrală de etiologie variată, definită de prezenţa crizelor de natură sigur epileptică şi de criteriul evolutiv, constituit din tendinţa acestora de a se repeta în absenţa factorilor declanşatori cunoscuţi la intervale variabile de timp.

Epidemiologie

Există diverse statistici privind incidenţa şi prevalenţa crizelor convulsive la copil.

Prevalenţa epilepsiilor în rândul populaţiei pediatrice în Europa este estimată la 2,3-10,3 cazuri/1000 copii fiind relativ uniformă în ţările cu dezvoltare socio-economică similară[1, 2].

Incidenţa epilepsiilor la copii şi adolescenţi în ţările dezvoltate variază între 40-70 de cazuri noi la 100.000 locuitori/an, atingând valori de 100-190/100.000/an în ţările în curs de dezvoltare[3, 4].

Incidenţa variază cu vârsta, astfel încât se apreciază că aproximativ 60% din cazuri debutează în primii 3 ani de viaţă, mai mult de jumătate din copii (32,3%) prezentând convulsii în primul an de viaţă[3, 5].

Incidenţa specifică în funcţie de sex arată o frecvenţă mai mare la sexul masculin, raportul M/F fiind de 1,1-1,7[6].

Incidenţa specifică în funcţie de tipul crizei şi etiologie raportată în literatura de specialitate arată că în cele mai multe cazuri nou diagnosticate în primii 5 ani de viaţă, epilepsia se manifestă prin crize cu debut generalizat. După această vârstă, crizele parţiale complexe şi cele secundar generalizate reprezintă de regulă cele mai frecvente tipuri de crize epileptice circa 60%[5, 6].

Etiologia convulsiilor este de regulă multifactorială, factorii genetici intricându-se cu cei dobândiţi în perioada ante-, peri- şi postnatală, preponderenţa unora asupra altora determinând epilepsiile idiopatice sau simptomatice.

Clasificarea etiologică trebuie să ţină seama de ponderea cauzelor în raport cu vârsta datorită particularităţilor morfofuncţionale şi biochimice dependente de procesul de maturizare a SNC. Într-un număr mare de cazuri etiologia rămâne neelucidată.

Factorii genetici implicaţi în peste 50% din totalul epilepsiilor joacă un rol important în determinarea fenotipului epileptic şi au o valoare etiologică primară în sindroamele epileptice idiopatice atât parţiale, cât şi generalizate[5, 6].

În *perioada antenatală* primul loc în etiologia crizelor epileptice este reprezentat de malformaţiile cortexului cerebral care sunt rezultatul tulburărilor de proliferare (hemimegalencefalia), de migrare neuronală (heterotopii, lissencefalia) şi de organizare corticală anormală (polimicrogiria şi schizencefalia, microdisgeneziile)[7]. Alţi factori etiologici implicaţi sunt infecţiile intrauterine ale SNC (sindrom TORCH), factorii metabolici şi toxici (erori înnăscute de metabolism, boli metabolice materne), malformaţiile vasculare/hemoragiile cerebrale, anomaliile cromosomiale, sindroamele neurocutanate (scleroza tuberoasă Bourneville, neurofibromatoza tip I, sindromul Sturge-Weber)[5].

În *perioada perinatală* principalele cauze sunt encefalopatia hipoxic-ischemică, hemoragiile intracraniene, disfuncţiile metabolice tranzitorii (hipoglicemie, hipocalcemie, hiponatremie), neuroinfecţiile (encefalită herpetică, meningită purulentă, abces cerebral)[6].

În *perioada postnatală* sunt implicate infecţiile cerebro-meningiene, traumatismele craniene, tumorile cerebrale, afecţiunile endocrine/metabolice, vasculitele cerebrale, bolile degenerative, scleroza temporală mezială, malformaţiile arterio-venoase, factorii toxici[5].

Semiologia crizelor epileptice la vârsta pediatrică este marcată de particularităţile anatomo-biochimice ale creierului imatur, fiind influenţate de procesul de creştere neuronal şi glial, de cel de diferenţiere celulară şi de mielinizarea sistemului nervos[9]. Identificarea semiologiei crizelor epileptice este deosebit de importantă deoarece ele pot reprezenta primul simptom de suferinţă neurologică a copilului şi pot influenţa negativ dezvoltarea neuropsihomotorie ulterioară a acestuia. În funcţie de aspectul electro-clinic şi în relaţie cu etiologia, ILAE în 2010 clasifică crizele epileptice în crize generalizate, crize focale însoţite sau nu de modificarea stării de conştienţă şi crize epileptice neclasificabile[10].

Crizele epileptice generalizate (convulsivante şi neconvulsivante) sunt cele în care simptomatologia electro-clinică de la debut indică implicarea ambelor emisfere în procesul paroxistic, conştienţa este tulburată cu sau fără manifestări motorii bilaterale, dar cu amnezia retrogradă a crizei[11].

• **Crizele mioclonice** se caracterizează prin secuse musculare masive, scurte, bilaterale a membrelor şi trunchiului însoţite sau nu de pierderea conştienţei. EEG evidenţiază descărcări generalizate de polivârf-undă sincrone cu secusele musculare. Crizele mioclonice sunt întâlnite în epilepsiile cu debut în perioada neonatală sau de sugar, epilepsiile mioclonice progresive, sindromul Lennox-Gastaut (SLG), epilepsia mioclono-astatică (sindromul Doose), epilepsia mioclonică juvenilă (EMJ), epilepsia absenţă juvenilă (EAJ).

• **Crizele tonice** se caracterizează printr-o contracţie musculară susţinută, difuză, însoţită de pierderea conştienţei şi tulburări vegetative. EEG evidenţiază ritm recrutant 10c/s. La nou-născut şi sugar crizele tonice sunt generalizate şi provoacă extensia tonică a membrelor la care se asociază devierea privirii şi apneea. Ele sunt cauzate de leziuni cerebrale structurale ca în sindromul Ohtahara şi mai puţin de tulburări metabolice. La nou-născuţii prematuri sunt adesea simptomul unei hemoragii intraventriculare. La copil crizele tonice axiale sunt întâlnite în SLG fiind obligatorii pentru diagnostic şi în epilepsiile generalizate simptomatice.

• **Crizele clonice** se manifestă prin contracţii musculare ritmice, bilaterale, adesea asimetrice cu durată variabilă. EEG înregistrează descărcări vârf-undă şi polivârf-undă neregulate. În perioada neonatală pot să apară crize clonice focale sau multifocale care au în general un substrat lezional.

Crizele clonice multifocale se caracterizează prin contracţii clonice migratorii în manieră dezordonată de la un membru la altul, fragmentare sau eratice. Ele reprezintă corespondentul neonatal al crizelor tonico-clonice generalizate şi în general însoţesc tulburări cerebrale difuze şi grave, ca de exemplu encefalopatia hipoxic-ischemică. Sunt frecvente la nou-născuţii cu vârsta gestaţională sub 34 de săptămâni şi au un prognostic nefavorabil.

Crizele clonice focale sunt caracterizate prin mişcări clonice neregulate, repetitive localizate la un membru sau la un hemicorp; uneori migrează foarte rapid simulând o criză clonică generalizată în care conştienţa este în general păstrată însă poate exista apnee. Prezenţa lor poate indica un infarct cerebral sau o hemoragie intracerebrală, pentru diagnostic fiind necesare explorări neuroimagistice.

• **Crizele tonico-clonice (CGTC)** debutează brusc prin pierderea conştienţei urmată de faza tonică iniţial în flexie ulterior în extensie, cu durată de 10-20 sec. însoţită de blocaj respirator şi tulburări vegetative (midriază, cianoză, hipersecreţie bronşică, tahicardie, hipertensiune etc.). Faza clonică (convulsivantă) durează aproximativ 1 min. şi se caracterizează prin secuse clonice care se epuizează progresiv concomitent cu regresia simptomelor vegetative. Faza postcritică cu durată variabilă, se caracterizează prin comă, hipotonie musculară generalizată, prezenţa semnului Babinski, relaxare sfincteriană, respiraţie stertoroasă cu recuperarea progresivă a conştienţei. Faza somnului postcritic este prezentă numai în unele cazuri, poate dura câteva ore cu amnezia completă a episodului critic. Crizele tonico-clonice pot fi prezente la copil în cadrul epilepsiei generalizate cu crize tonico-clonice de trezire, epilepsia absenţă a copilului (EAC), EAJ, EMJ, SLG, epilepsiilor generalizate simptomatice.

• **Crizele atonice** pot avea durată de câteva secunde şi se caracterizează prin pierderea bruscă a conştienţei şi a tonusului muscular ceea ce antrenează căderea pacientului. EEG evidenţiază descărcare generalizată, sincronă de unde lente sinusoidale şi de complexe vârf-undă (CVU). Crizele atonice sunt întâlnite în epilepsia mioclono-astatică, SLG.

• **Absenţele tipice** sunt reprezentate de suspendarea bruscă a conştienţei, cu durată de 5–30 de sec. cu păstrarea tonusului muscular. Copilul îşi întrerupe brusc activitatea, are privirea fixă, poate asocia midriază, sialoree, paloare, relaxare sfincteriană după care îşi reia activitatea întreruptă cu amnezia totală a crizei. În unele cazuri tulburarea conştienţei poate fi discretă şi se pot asocia automatisme simple. EEG critic evidenţiază paroxisme de CVU 3 c/s. generalizate, sincrone şi simetrice cu debut şi sfârşit brusc pe traseu de fond normal. Absenţele tipice sunt întâlnite în epilepsiile generalizate idiopatice (EAC, EAJ, EMJ).

• **Absenţele atipice** se caracterizează prin debut şi sfârşit progresiv al crizei manifestată prin suspendarea stării de conştienţă cu durată 20-60 de sec. şi semne asociate importante. În raport cu manifestările asociate absenţele atipice pot fi mioclonice, atonice, însoţite de automatisme, hipertonice cu manifestări vegetative. EEG are aspect heterogen, evidenţiindu-se descărcări de CVU neregulate, sub 3c/s, cu debut şi sfârşit lent pe traseu de fond anormal. Absenţele atipice sunt întâlnite în epilepsiile generalizate simptomatice ca de exemplu SLG.

• **Spasmele epileptice** sunt contracţii musculare masive şi globale cu predominanţă axială, neaşteptate, în general bilaterale şi simetrice ale muşchilor gâtului, trunchiului şi extremităţilor. Aspectul crizei depinde de intensitatea contracţiei şi de implicarea prevalentă a muşchilor flexori sau extensori. Tipic spasmele epileptice sunt în „flexie" determinând flexia bruscă a capului, trunchiului şi braţelor cu extensia gambelor sau mai rar flexia gambelor şi extensia braţelor. În realitate este vorba de mioclonii lente ce interesează musculatura striată (spasme masive), urmate eventual de o fază tonică. Spasmele în „extensie" determină extensia bruscă a gâtului, trunchiului şi braţelor, sunt mai puţin comune şi rar reprezintă unicul tip de convulsie. Intensitatea spasmelor este variabilă, uneori limitându-se la o scurtă cădere a capului, fixarea privirii sau chiar numai plâns inexplicabil. Cele două tipuri de crize pot coexista, în 6-8% spasmul este unilateral, adesea adversiv sau evident asimetric[12]. Durata spasmelor în flexie este de 0,5-1 sec. şi de 2-10 sec. pentru spasmele în extensie. Spasmele epileptice sunt în general pluricotidiene şi adesea se reunesc în salve de 5-10 şi chiar mai multe crize, ce apar la trezire sau la adormire şi mult mai rar în timpul somnului lent. În momentul contracţiei există o scurtă pierdere de conştienţă, respiraţie neregulată, iar la sfârşitul salvei apar modificări vasomotorii, mişcări oculare anormale, grimase, surâs sau plâns. Unele spasme nu sunt evidente clinic şi sunt demonstrate doar prin înregistrare EEG poligrafică. EEG critic relevă o deprimare bruscă a activităţii bioelectrice precedată eventual de o scurtă descărcare de unde lente sau de vârfuri-unde lente. EEG intercritic înregistrează aspect de hipsaritmie clasică sau variante (hipsaritmie asimetrică, asociată cu focar iritativ sau „supression burst"). Spasmele epileptice sunt întâlnite în sindrom West, encefalopatia mioclonică neonatală, SLG[6].

Crizele parţiale (focale sau locale) sunt cele la care semnele clinice şi EEG iniţiale indică activarea unui sector neuronal limitat al unui emisfer cerebral şi anume

focarul epileptic. În raport cu afectarea sau nu a stării de conştienţă crizele parţiale se clasifică în parţiale simple şi parţiale cu semiologie complexă. În evoluţie criza parţială simplă poate deveni parţială complexă şi ulterior secundar generalizată.

A. Crizele parţiale simple (fără pierderea conştienţei) pot fi cu: **1. semiologie motorie:** focale jacksoniene, versive/adversive, posturale, afazice, fonatorii, inhibitorii somatice, operculare; **2. simptome somato-senzoriale sau senzoriale speciale:** somato-senzitive jacksoniene, vizuale, olfactive, gustative, vertiginoase; **3. simptome vegetative:** senzaţii epigastrice, paloare, roşeaţă, hiperhidroză, piloerecţie, midriază; **4. simptome psihice:** psihosenzoriale, cognitive, afective[8].

B. Crizele parţiale cu semiologie complexă se manifestă prin alterarea conştienţei cu durată de 2-3 min. şi amnezie postcritică. În majoritatea cazurilor se însoţesc de automatisme care pot fi gestuale, orofaringiene, ambulatorii sau verbale. EEG intercritic evidenţiază descărcări focale de tip vârf-undă, unde lente în regiunile temporale sau fronto-temporale[11].

I. Manifestări epileptice în perioada neonatală

Convulsiile neonatale (CN) sunt definite ca tulburări paroxistice ce apar în primele 4 săptămâni de viaţă. Incidenţa CN este cuprinsă între 0,2-1,4%[13]. Semiologic crizele neonatale pot fi „minore", clonice multifocale, clonice focale, tonice şi mioclonice. La acelaşi pacient pot coexista mai multe tipuri de crize. Cauzele CN sunt numeroase, cele mai frecvente fiind EHI, hemoragia cerebrală, neuroinfecţiile, malformaţiile cerebrale, bolile metabolice. Recunoaşterea CN necesită observaţie clinică atentă asociată înregistrării EEG poligrafice. Prognosticul este sever deoarece rata mortalităţii este de peste 15%, a sechelelor neurologice de 35%, iar epilepsia secundară apare la 7-20% din cazuri[14].

1. Hipocalcemia neonatală este o condiţie în care calcemia este <7 mg%, poate fi *precoce* când debutează în primele 24-48 de ore de viaţă şi se întâlneşte în special la prematuri cu VG <35 săptămâni şi dismaturi sau poate fi *tardivă* când se manifestă după a 7-a zi de viaţă la nou-născuţii la termen alimentaţi exclusiv cu lapte de vacă foarte bogat în fosfaţi sau cu lapte pulbere cu raport Ca/P <1-1,5, fiind consecinţa unui hipoparatiroidism funcţional[13]. Clinic se caracterizează prin crize focale sau multifocale care se repetă la un nou-născut conştient şi hiperactiv. Prezenţa unei hipocalcemii cu hiperfosfatemie la un nou-născut impune investigarea unui hiperparatiroidism matern latent sau a sindromului DiGeorge. EEG relevă aspect de criză electrică. Crizele sunt controlate de administrarea sărurilor de calciu şi au un prognostic bun.

2. Hipoglicemia neonatală este definită de valoarea glicemiei <30 mg% la nou-născutul la termen în primele 72 de ore şi <40 mg% după 72 de ore de viaţă, iar la prematur şi dismatur <20 mg%. Manifestările clinice sunt nespecifice şi includ: hiperexcitabilitate, tremurături, apnee, cianoză, tahipnee, dificultăţi de alimentaţie, vărsături, apatie, hipotonie, letargie, convulsii, comă. EEG interictal relevă descărcări de unde lente în regiunile centrale[13]. Tratamentul constă în administrarea unei doze de 8 mg glucoză/kg/minut folosind soluţia 20% (0,04 ml/kg/minut) sau 15% (0,06 ml/kg/minut). Glicemia nu trebuie să depăşească 125 mg% (pericol de deshidratare); se va începe precoce alimentaţia orală şi nu se va suspenda brusc aportul de glucoză i.v. Profilaxia convulsiilor la nou-născuţii cu risc înalt de hipoglicemie constă în administrarea de soluţie glucozată 10% (70 mg/kg/zi) i.v. sub controlul glicemiei.

3. Piridoxinodependenţa este o condiţie rară, transmisă AR şi indusă de activitatea insuficientă a decarboxilazei acidului glutamic necesară sintezei GABA. Crizele pot apărea în orice moment a perioadei neonatale (chiar intrauterin), uneori în copilăria tardivă şi pot fi de tip mioclonic, clonic focal sau tonico-clonice generalizate. Se însoţesc de un comportament neurologic particular şi de modificări EEG intercritice cu bufee periodice de unde lente, polivârfuri generalizate, activitate discontinuă. Crizele sunt rezistente la terapia antiepileptică convenţională; administrarea de piridoxină i.v. 100 mg blochează activitatea epileptică clinică şi normalizează EEG în 10 minute. Nou-născuţii din mame tratate cu izoniazidă pot avea convulsii sensibile la piridoxină al căror debut se situează în a 3-a săptămână postnatal. Tratamentul constă în introducerea în dietă a unui supliment zilnic de 2-30 mg/kg piridoxină pentru toată viaţa.

4. Crizele neonatale benigne (sindromul convulsiilor din ziua a 5-a) debutează în primele 3-7 zile de viaţă în absenţa oricărei perturbări metabolice sau neurologice. Durata perioadei convulsive este de circa 20 de ore, crizele de scurtă durată sunt de tip clonic şi mai rar apneice. EEG intercritic evidenţiază activitate de bază conservată şi normal organizată în somn. Prognosticul este favorabil atât pentru dezvoltarea neuropsihomotorie ulterioară, cât şi pentru absenţa riscului de apariţie a unei epilepsii ulterioare[13].

5. Crizele neonatale familiale benigne se transmit autosomal dominant, gena fiind localizată pe braţul lung al cromozomului 20. Clinic se caracterizează prin crize generalizate cu debut în prima săptămână de viaţă la un nou-născut ce prezintă examen neurologic normal şi frecvent anamneză familială pozitivă pentru crize neonatale benigne. Aspectul EEG intercritic este nespecific. Tratamentul constă în utilizarea fenobarbitalului sau valproatului de sodiu. Prognosticul este excelent cu dispariţia crizelor după vârsta de 6 săptămâni. Dezvoltarea neuropsihică ulterioară a copilului este obişnuit normală[14].

6. Encefalopatia mioclonică precoce (sindromul Aicardi) este o condiţie gravă de cauză malformativă sau metabolică ce debutează precoce în prima săptămână de viaţă. Clinic copilul prezintă mioclonii eratice, ce pot persista şi în somn, crize focale motorii cu tulburări vegetative şi mioclonii masive sau spasme epileptice tonice către vârsta de 3-4 luni. Aspectul EEG este de "suppression burst". Prognosticul este grav, decesul survenind în primul an de viaţă[15].

7. Encefalopatia epileptică infantilă precoce (sindromul Ohtahara) se caracterizează prin spasme tonice scurte, izolate sau în salve cu debut precoce, frecvent după primele 10 zile de viaţă şi pattern EEG de "suppression burst". Substratul neuropatologic este reprezentat prevalent de malformaţii cerebrale sau tulburări metabolice. Medicaţia antiepileptică (MAE) nu poate controla crizele. Prognosticul este rezervat cu deces în perioada de sugar sau retard neuromotor sever cu crize intratabile şi evoluţie spre sindrom West şi ulterior spre SLG. În 1976 Ohtahara propune termenul de encefalopatie dependentă de vârstă, considerând că cele trei sindroame (Ohtahara, West şi Lennox-Gastaut) reprezintă 3 stadii succesive în maturaţia procesului epileptic[15].

II. Manifestări epileptice cu debut în perioada 1 lună–3 ani

1. Epilepsia mioclonică benignă a sugarului debutează după vârsta de 4 luni prin scurte mioclonii spontane sau provocate de zgomot sau contact. Nu asociază alte

tipuri de crize cu excepţia unor crize febrile simple. EEG evidenţiază vârf-undă şi polivârf-undă generalizate rapid în timpul crizei mioclonice. Prognosticul este bun cu răspuns excelent la terapia antiepileptică[16, 17].

2. Epilepsia mioclonică severă (sindromul Dravet) debutează în primul an de viaţă la un copil anterior normal adesea cu istoric familial pozitiv pentru epilepsie şi crize febrile în 53-71% din cazuri[18]. În peste 50% din cazuri prima criză este de tip clonic generalizat, are durată prelungită şi apare în context febril, bolnavul fiind diagnosticat iniţial cu convulsii febrile (CF)[14]. După un interval variabil (8-90 de zile) de la criza iniţială febrilă, independent de tratamentul instituit, reapar una sau mai multe recidive cu semiologie clonică, adesea unilaterale, fără deficit neurologic postcritic. Ulterior apar alte tipuri de crize: clonice generalizate şi/sau unilaterale generând în 65% din cazuri status epileptic; accese mioclonice masive sau parcelare, absenţe atipice; status epileptic tip absenţă; crize parţiale motorii sau cu semiologie complexă[18]. EEG relevă aspect variabil în funcţie de tipul de criză. Prognosticul este sever cu deces în 18%, retard neuromotor şi mental grav în 60% din cazuri[16]. Sensibilitatea la febră persistă, statusul epileptic febril poate să apară în adolescenţă. Tratamentul cu medicamente antiepileptice (MAE) este decepţionant.

3. Sindromul West (SW) este cea mai frecventă şi mai bine cunoscută encefalopatie epileptică infantilă cu debut în majoritatea cazurilor în primul an de viaţă (4-7 luni). Se caracterizează prin triada: *spasme epileptice* în flexie/extensie sau asimetrice, pluricotidiene, în salve (la trezire sau adormire), *hipsaritmie* (sau variante) şi *oprire sau regres în dezvoltarea neuropsihomotorie* care poate fi primul simptom de boală (precedă spasmele epileptice), fiind compromise achiziţiile statice, coordonarea motorie, prehensiunea voluntară şi interesul faţă de mediu. Etiologic se disting o *formă idiopatică* în care sindromul debutează la un copil normal neurologic până în acel moment şi la care nu sunt demonstrabili factorii etiologici şi nici leziuni cerebrale neuroimagistic şi o *formă simptomatică* care poate avea cauze multiple fiind considerată un răspuns al creierului imatur la diferite tipuri de leziuni[19]. Aproape toate tipurile de malformaţii cerebrale structurale, sindroamele neurocutanate, neuroinfecţiile, traumatismele, bolile metabolice, stroke-ul şi aberaţiile cromozomiale se asociază cu SW[20]. EEG intercritic este reprezentat de „hipsaritmie" - profundă dezorganizare EEG cu prezenţa de vârfuri, vârfuri-undă sau unde lente polimorfe, ample (500 μV), cu topografie variabilă, asincronă în cele două emisfere în absenţa ritmului de fond. În cazurile de SW simptomatice şi în stadiile tardive apar variante de hipsaritmie: hipsaritmie asimetrică sau asociată cu focar iritativ sau aspect de „suppression burst". Evoluţia şi prognosticul în *formele idiopatice* de SW este favorabilă cu regresia definitivă a sindromului, elementele de prognostic favorabil fiind reprezentate de debutul spasmelor epileptice după vârsta de 4 luni, traseu de hipsaritmie clasică, răspuns electroclinic rapid şi stabil la tratament[19]. În *formele simptomatice* prognosticul este sever cu mortalitate 5-30% sau evoluţie către alte sindroame epileptice (epilepsie focală sau generalizată asociată cu retard mintal sever, SLG)[21].

4. Sindromul Lennox-Gastaut este o encefalopatie epileptică dependentă de vârstă cu debut în peste 2/3 din cazuri între 2-7 ani, caracterizată de: crize epileptice polimorfe generalizate (tonice, atone, absenţe atipice), uneori asociate şi cu alte tipuri de crize (mioclonii, tonico-clonice, parţiale); pattern EEG reprezentat de vârfuri-unde lente

difuze de 1-2,5 c/s în stare de veghe, obişnuit asincrone şi descărcări de polivârfuri şi ritmuri rapide de 10-20 c/s bilaterale şi sincrone în timpul somnului lent; întârziere mintală frecvent asociată cu tulburări de comportament şi/sau personalitate şi semne neurologice[22]. Etiologia este variată, fiind implicaţi numeroşi factori: EHI, boli metabolice, encefalite, malformaţii cerebrale structurale severe, hidrocefalie, scleroză tuberoasă, traumatisme şi tumori cerebrale. În unele cazuri etiologia poate să rămână necunoscută. Prognosticul este rezervat, mortalitatea survine în circa 4,5% din cazuri ca urmare a statusului epileptic tonic; 80% din pacienţi continuă a avea crize, statusul epileptic tip absenţă şi dozele ridicate de MAE agravând deficitul mintal[5]. Principalii factori de risc pentru un prognostic grav sunt caracterul simptomatic al sindromului (în special când survine după un sindrom West), debut precoce sub 3 ani, frecvenţa crescută a crizelor, durata prelungită a perioadelor de agravare, apariţia frecventă a statusului epileptic şi prezenţa EEG a unei activităţi de fond lente constante şi a anomaliilor focale.

5. Convulsiile febrile (CF) sunt prototipul crizelor epileptice ocazionale. CF este definită ca o criză epileptică cu semiologie electroclinică variabilă ce survine în cursul hiperpirexiei (peste 38,5°C) la un copil cu vârsta cuprinsă între 3 luni - 5 ani în absenţa unei suferinţe cerebrale acute sau a altor cauze definite şi care nu a prezentat anterior convulsii afebrile. Clinic CF se împart în:

a) CF simple sau benigne apar între 6 luni–5 ani la creşterea bruscă a temperaturii peste 38,5°C; sunt unice în 24 de ore; se manifestă prin crize tonico-clonice bilaterale, mai rar tonice sau hipotonice şi niciodată mioclonice, spasme epileptice sau absenţe; durata episodului este scurtă (sub 15 min.); apar la copii normali, fără anomalii neurologice sau retard neuropsihic; nu sunt urmate de deficit postcritic.

b) CF complexe sau complicate apar de obicei înainte de vârsta de 1 an; sunt unilaterale; durata este mai mare de 15 min.; se repetă de obicei în decursul unei zile; apar la copii cu anomalii de dezvoltare psihomotorie; pot fi urmate de deficit postcritic (paralizie Todd). În majoritatea cazurilor diagnosticul de CF nu constituie o problemă, dar pentru diagnostic este necesară evaluarea originii febrei şi excluderea unei posibile crize simptomatice. Examenul LCR este indicat în situaţiile în care se suspectează un proces inflamator cerebral, în caz de CF complexă şi la copiii sub 18 luni. EEG nu este absolut necesară pentru diagnosticul CF, dar va fi efectuată în toate cazurile în care la sfârşitul crizei copilul nu recuperează complet starea de conştiinţă. Riscul de recurenţă a CF apare la 1/3 dintre copiii care au avut o CF şi este cu atât mai mare cu cât vârsta copilului este mai mică. Riscul de epilepsie ulterioară variază între 2-15% la copiii care au avut una sau mai multe CF[23]. Factorii de risc cei mai importanţi pentru dezvoltarea epilepsiei sunt CF complexe şi prezenţa disfuncţiilor neurologice. Riscul de sechele neuropsihice este scăzut la copiii normal dezvoltaţi neuropsihomotor anterior primei CF.

III. Sindroame epileptice cu debut la vârsta preşcolară

1. Epilepsia benignă a copilului cu vârfuri centro-temporale reprezintă 15-23% din epilepsiile copilului şi 3/4 din epilepsiile focale benigne. Etiologia este genetică, în majoritatea cazurilor anamneza familială este pozitivă pentru acelaşi tip de crize/alte tipuri (CF, CGTC). Debutul se situează între 3-13 ani (7-10 ani), mai ales la băieţi.

Clinic în 70-80% din cazuri sunt prezente crize focale de tip motor (hemifaciale, facio-brahiale, hemiconvulsive) şi rar senzitivo-motor, ce implică în general un hemifacies şi orofaringele[24]. Prezenţa parestezilor unilaterale ce interesează limba, buzele, gingiile este un element caracteristic. În majoritatea cazurilor conştienţa este păstrată pe durata crizei, dar cu incapacitatea de a vorbi (blocaj verbal). Crizele apar frecvent în timpul somnului (20% la adormire, 35% în orele ce precedă trezirea)[14]. EEG înregistrează descărcări de vârfuri/unde ascuţite bifazice sau trifazice de amplitudine mare, în regiunea centro-temporală tipic activate de somn. Explorările neuroimagistice sunt negative. Prognosticul este bun, crizele sunt controlate de MAE, dezvoltarea psihomotorie este normală.

2. Epilepsia absenţă a copilului reprezintă 2-10% din epilepsiile copilului, având o puternică predispoziţie genetică, în 50% din cazuri există anamneză familială pozitivă pentru epilepsie. Crizele debutează între 4-10 ani, frecvent la sexul feminin, la un copil anterior normal adesea în antecedente cu istoric de CF (30% din cazuri)[14]. Crizele survin spontan sau pot fi favorizate de emoţii, scăderea atenţiei, hipoglicemie şi sunt de tip absenţe tipice (câteva sute/zi), pot asocia fenomene vegetative, automatisme discrete, mişcări ale capului. EEG ictal descărcări de CVU 3 c/s generalizate, simetrice, sincrone cu debut şi sfârşit brusc, pe un traseu de fond normal. Hiperpneea şi stimularea luminoasă intermitentă favorizează producerea crizelor. Prognosticul este bun, crizele răspund la MAE în 75% cazuri, dar unii copii pot dezvolta CGTC la adolescenţă[5].

IV. Sindroamele epileptice juvenile

1. Epilepsia absenţă juvenilă debutează la pubertate la un adolescent normal. Semiologic crizele tip absenţă din EAJ sunt asemănătoare cu cele din EAC, dar frecvenţa lor este mai mică având o apariţie sporadică, mai puţin de o criză/zi. Asocierea cu CGTC este frecventă şi pot preceda debutul absenţelor mai frecvent decât în EAC. De asemenea, CGTC apar deseori la trezirea din somn, frecvent pacienţii prezentând şi mioclonii. Aspectul EEG este asemănător cu cel din EAC, dar frecvent sunt prezente polivârfuri sau fragmentarea descărcărilor critice. Prognosticul în EAJ este mai puţin favorabil decât în EAC, crizele persistând uneori până la vârsta adultă, în special la trezire chiar dacă terapia este adecvată.

2. Epilepsia mioclonică juvenilă este o epilepsie generalizată idiopatică cu transmitere genetică al cărui debut este dependent de vârstă, distribuţia pe sexe fiind egală. EMJ debutează obişnuit în adolescenţa precoce cu un vârf de incidenţă între 13-15 ani. Tabloul clinic este dominat de trei tipuri de crize al căror debut este dependent de vârstă: mioclonice prezente la toţi pacienţii frecvent la trezire, CGTC prezente la >90% din pacienţi şi absenţe tipice prezente la 1/3 din copii. Factorii precipitanţi ai crizelor sunt privarea de somn, oboseala, alcool, droguri psihotrope, emoţii puternice, lumini sclipitoare[25]. EEG ictal este caracterizat printr-un model rapid vârf-undă de 4-6 c/s, precum şi de complexe polivârf-undă bilaterale, sincrone pe un traseu de fond normal. EMJ este în general bine controlată de MAE, dar se caracterizează printr-o mare farmacodependenţă, după oprirea MAE înregistrându-se recăderi la 80% din pacienţi[25].

3. Epilepsia cu crize generalizate tonico-clonice de trezire (EGCTCT) este o epilepsie generalizată idiopatică cu o importantă predispoziţie genetică. Vârsta de debut a EGCTCT înregistrează o incidenţă maximă la pubertate, dar poate varia între 6-35 de

ani. Semiologic crizele sunt de tip CGTC, apar după trezire sau în perioada de relaxare şi pot asocia şi alte tipuri de crize generalizate, în special crize tip absenţă şi mioclonice. EEG relevă activitate de fond dezorganizată cu prezenţa undelor lente şi a descărcărilor de CVU generalizate sau de polivârf-undă 4-6 c/s. Anomaliile EEG din EGCTCT se caracterizează printr-o mare fotosensibilitate; hiperpneea creşte frecvenţa descărcărilor de tip iritativ, mai ales în cazurile care asociază şi crize minore. Prognosticul EGCTCT este în general favorabil sub tratament, dar riscul de reapariţie a crizelor după reducerea sau întreruperea medicaţiei este relativ mare.

V. Crizele epileptice din tumorile cerebrale

La vârsta copilăriei şi în adolescenţă epilepsia este rar cauzată de tumori cerebrale; totuşi pot fi întâlnite crize focale datorate etiologiei tumorale. Cele mai epileptogene sunt tumorile cerebrale cu ritm lent de evoluţie şi cu implicarea precoce a regiunilor centrale şi frontale. Semiologia crizelor în tumorile cerebrale este în principal focală complexă sau motorie cu sau fără generalizare secundară, în alte cazuri CGTC, absenţe atipice, crize generalizate asimetrice. Frecvenţa episoadelor critice este variabilă de la crize cotidiene la crize sporadice. EEG la pacienţii cu crize epileptice şi tumori cerebrale poate releva anomalii regionale şi activitate epileptică focală la nivelul ariei tumorale, dar în unele cazuri poate fi normală. Explorările neuroimagistice, în principal IRM evidenţiază prezenţa tumorii. Diagnosticul precoce este important deoarece intervenţia chirurgicală îmbunătăţeşte controlul crizelor şi comportamentul în majoritatea cazurilor.

Diagnosticul pozitiv al convulsiilor la copil este în principal bazat pe istoricul clinic şi în special pe descrierea evenimentului critic de către pacient când este posibil sau de anturaj. Elementele esenţiale pentru diagnostic sunt anamneza familială pozitivă pentru epilepsie sau CF, anamneza personală (suferinţa cerebrală perinatală, istoricul de dezvoltare, aspectele privind comportamentul), alte cauze precipitante din prima copilărie (traumatismele cerebrale, infecţiile, intoxicaţiile etc.).

EEG este cea mai importantă investigaţie neurofiziologică la copilul suspectat de crize epileptice, având în vedere că epilepsia implică un diagnostic electroclinic. EEG oferă informaţii ce pot susţine diagnosticul clinic cu identificarea tipului de criză generalizată sau focală şi uneori a sindromului epileptic, depistează leziunile epileptogenice posibile, monitorizează statusul epileptic, permite stabilirea prognosticului, alegerea MAE specifice cu monitorizarea răspunsului la tratament. Înregistrarea EEG poligrafică (concomitent EKG, EMG, respiraţie) poate stabili dacă un eveniment paroxistic este sau nu de natură epileptică. Tehnicile de activare sunt obligatorii în înregistrarea EEG (hiperventilaţia, stimularea luminoasă intermitentă, somnul). **Video-EEG,** practicată în mod curent în laboratoarele de neurofiziologie, permite corelarea episodului critic cu aspectul EEG fiind utilă în diferenţierea crizelor epileptice de cele nonepileptice.

Examenele neuroimagistice sunt esenţiale pentru un diagnostic corect la toţi copiii cu epilepsie, în special la cei cu crize parţiale. IRM cerebral reprezintă examenul neuroimagistic de primă intenţie deoarece are o sensibilitate mai mare decât examenul CT în identificarea unor leziuni structurale cerebrale ca tulburările de migrare neuronală, malformaţiile arterio-venoase, tumorile cerebrale, scleroza temporală mezială. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) şi tomografia computerizată cu emisie de foton

unic (SPECT) furnizează informaţii suplimentare asupra extinderii modificărilor metabolice şi tulburărilor fluxului sanguin în regiunea cerebrală asociată crizelor[5]. Examenul neuroimagistic trebuie repetat periodic dacă există suspiciunea unei tumori, înrăutăţirea condiţiei neurologice sau cognitive a copilului, creşterea frecvenţei şi severităţii crizelor sub MAE[12].

Examenul oftalmologic. Modificările sesizate la examenul FO pot fi edemul papilar asociat leziunilor cerebrale focale; hemoragii retiniene în traumatismele cranio-cerebrale, encefalopatie hipertensivă; pata „roşie cireşie" în sialidoză, leucodistrofie metacromatică, boala Tay-Sachs, Niemann-Pick; leziuni de coroidoretinopatie în toxoplasmoza congenitală; facoame retiniene în scleroza tuberoasă Bourneville.

Evaluarea psihologică este importantă atât pentru un diagnostic corect prin excluderea crizelor de conversie cât şi pentru aprecierea modificărilor de comportament induse de prezenţa crizelor, efectelor MAE şi consecinţelor sociale ale epilepsiei ce afectează relaţiile interpersonale.

Analizele de laborator hematologice, biochimice sanguine şi urinare, cromatografia urinară în cazul suspiciunii unor boli metabolice, teste toxicologice, monitorizare EKG, examen LCR, investigaţii virusologice, examen genetic, biopsie de piele, muşchi şi creier completează investigaţiile pentru diagnosticul etiologic al crizelor epileptice.

Diagnosticul diferenţial va exclude fenomenele paroxistice nonepileptice: crizele anoxice, tulburările motorii şi senzoriale nonepileptice, tulburările de somn şi crizele psihogene.

• **Sincopa** caracterizată prin pierderea tranzitorie a conştienţei şi tonusului muscular este consecinţa unei insuficienţe pasagere a irigaţiei cerebrale. Cauzele declanşatoare (emoţii, durere minoră, frică, ortostatism prelungit, atmosferă închisă etc.) sunt esenţiale pentru diagnostic. Sincopa apare întotdeauna ziua, aproape constant în ortostatism fiind precedată de senzaţii sugestive ca: slăbiciune, greaţă, jenă epigastrică, vedere înceţoşată. Pierderea tonusului muscular este progresivă, căderea fiind lentă; rareori poate fi bruscă. În timpul atacului bolnavul prezintă paloare, transpiraţii, puls periferic slab. Dacă hipoxia se prelungeşte poate să urmeze un adevărat atac epileptic (sincopa convulsivantă). Revenirea este în general rapidă cu lipsa fenomenelor postcritice. Traseul EEG este normal.

• **Spasmul hohotului de plâns** se întâlneşte la 4% din copiii sub vârsta de 5 ani. *Formele cianotice* sunt constat provocate de frică, durere, frustrare. Copilul începe să plângă în hohote ceea ce antrenează inspiraţii superficiale cu fixarea toracelui în apnee, apariţia cianozei, urmată de pierderea conştienţei şi uneori hipertonie cu opistotonus şi chiar mişcări clonice. Traseul EEG este normal. *Formele palide* numite şi crize anoxice reflexe sunt mai puţin frecvente (19%), adesea factorii precipitanţi fiind traumatismele uşoare. Pacientul prezintă constant opistotonus, nistagmus vertical şi contracţia membrelor. Prognosticul este bun, mai târziu pot să apară sincope, tulburări de comportament, crize de mânie cu caracter conversiv.

• **Crizele psihogene** sunt în particular frecvente la adolescenţă, dar pot apărea şi la vârste de 4-6 ani, fiind cauzate de stări de anxietate acută. Pseudocrizele pot simula în particular crizele generalizate tonico-clonice sau tonice. Diagnosticul este obişnuit uşor, diferenţiindu-se de crizele adevărate prin multiple aspecte. Debutează cu senzaţie de ameţeală, căderea este lentă, reflexele sunt prezente, pleoapele opun rezistenţă la

încercarea de a le deschide, durata este mai mare, iar după criză bolnavul acuză diverse senzaţii subiective. Nu se produc niciodată în somn şi rar în perioadele în care pacientul este singur. EEG critic şi intercritic nu arată modificări. Tratamentul implică psihoterapie şi folosirea anxioliticelor.

• **Migrena** în special cea complicată este caracterizată prin simptome paroxistice de disfuncţie a SNC ca: parestezii, scotoame, vertij, pierderea de scurtă durată a conştienţei (migrena bazilară). Lentoarea instalării simptomelor, prezenţa hemicraniei, anamneza familială pozitivă pentru migrenă, traseul EEG nonepileptic pledează pentru migrenă.

• **Sindromul de hemiplegie alternantă** a sugarului este caracterizat prin crize tonice şi alterarea mişcărilor oculare care pot simula crizele epileptice. Crizele sunt urmate de atacuri de hemiplegie ce interesează alternativ cele două jumătăţi ale corpului. Frecvent sunt prezente fenomene neurovegetative. Înregistrările EEG din cursul crizelor au demonstrat absenţa oricărei activităţi paroxistice ceea ce permit diagnosticul diferenţial.

• **Manifestările paroxistice nonepileptice de somn** sunt numeroase şi adesea sunt fenomene tranzitorii numite „evolutive" care intervin doar într-o anumită perioadă a vieţii (tabelul 29.1). Probleme de diagnostic diferenţial prezintă pacienţii care au avut deja o criză epileptică diurnă, care au prezentat alte probleme neurologice şi care dezvoltă în viitor tulburări nocturne.

Tabelul 29.1. Crize hipnice

• Mioclonii hipnice • Bruxism • Jactatio capitis nocturna • Automatisme verbale nocturne • Automatism ambulator nocturn • Distonie paroxistică nocturnă • REM behaviour disorders	• Pavor nocturn • Enurezis nocturn • Paralizie hipnagogică • Sindromul „sleep-apneea" • Cluster headache • Patologia cardiovasculară din somn • Narcolepsia

• **Crizele de altă natură** sunt reprezentate de manifestări critice nonepileptice care se observă în cursul intoxicaţiilor exogene şi endogene, a vasculopatiilor cerebrale acute şi cronice în care diagnosticul este uşurat de prezenţa simptomelor legate de patologia principală (tabelul 29.2).

Tabelul 29.2. Crize de altă natură

• Atacuri ischemice tranzitorii • Drop attacks • Amnezie tranzitorie globală • Spasmus nutans • Apraxie oculomotorie Cogan • Opsoclonia • Hyperekplexia • Sincinezile din bolile degenerative • Paramioclonus multiplex Friedreich • Mioclonia palato-faringo-laringo-oculo-diafragmatică	• Mioclonia benignă Fejerman • Mioclonia esenţială • Mioclonia spinală • Coreoatetozele paroxistice • Coreea familială benignă • Torticolis paroxistic benign • Sindrom Sandifer • Distonie secundară (neuroleptice, PHT, L-Dopa Metoclopropamid)

Complicaţiile crizelor epileptice sunt reprezentate de: traumatisme cerebrale sau fracturi ce pot surveni în timpul crizelor generalizate prin cădere; probleme psihiatrice (depresie, anxietate, probleme de învăţare, tulburări de comportament, suicid); efectele secundare ale MAE care sunt în principal hematologice, dermatologice şi hepatice; consecinţe ocupaţionale (abandon şcolar, izolare socială); status epileptic; accidente rutiere provocate de adolescenţii cu epilepsie care pot prezenta o criză când se află la volan; decese prin înec dacă copilul nu este supravegheat când înoată şi are o criză în acel moment; moartea subită care reprezintă o complicaţie la pacienţii cu CGTC necontrolate de MAE.

Statusul epileptic (SE) este o complicaţie importantă care necesită diagnostic şi tratament prompt pentru a minimaliza sechelele neurologice şi riscul de deces. În 2000 OMS a definit SE ca „o criză de epilepsie care se repetă la intervale scurte de timp, pentru a crea o condiţie epileptică fixă şi durabilă"[26]. Etiologia SE variază în funcţie de vârsta pacientului. La copil, în 51% din cazuri, crizele recurente sunt secundare unei cauze infecţioase. Alţi factori precipitanţi ai SE sunt sevrajul absolut sau relativ al MAE, leziunile cerebrale acute (anoxie cerebrală acută), traumatismul cranian, accidentul vascular cerebral în special hemoragic, infecţiile SNC (meningite, encefalite), infecţiile sistemice severe, bolile metabolice (hiperglicinemie noncetotică, acidoze lactice congenitale, deficit de piridoxină, acidemii ereditare, unele glicogenoze), intoxicaţiile (antidepresive triciclice, fenotiazine, teofilina, izoniazida, amfetamine), tumorile cerebrale, status apărut ca debut al unei epilepsii. Statusul epileptic poate fi non-convulsiv sau convulsiv.

Statusul epileptic non-convulsiv se defineşte prin schimbarea comportamentului, a statusului mental al pacientului sau prezenţa unor manifestări psihice (psihoză) însoţite de descărcări EEG continui. Aproximativ 8% din pacienţii aflaţi în comă, fără o etiologie precizată, au fost diagnosticaţi ulterior EEG cu SE non-convulsiv[27]. Statusul epileptic non-convulsiv se clasifică în funcţie de modificările EEG înregistrate ictal în:

- SE tip absenţă caracterizat prin afectarea funcţiilor de relaţie (atenţie, percepţie, limbaj), simptomele motorii fiind inconstante; EEG critic relevă în 2/3 din cazuri CVU de 1-3 c/s în secvenţe ritmice bilaterale, sincrone şi simetrice, continue sau fragmentate în bufee[28].
- SE parţial complex caracterizat prin crize parţiale complexe continue sau rapid recurente; modificările EEG sunt variabile şi nu întotdeauna sunt prezente descărcări tipice vârf sau vârf-undă focale.

Statusul epileptic convulsiv se caracterizează clinic prin activitate motorie mioclonică, tonică şi/sau clonică continuă sau paroxistică, asociată cu alterarea marcată a stării de conştienţă sau prin comă însoţită de fenomene motorii reduse (contracturi faciale, secuse oculare nistagmice, mişcări focale subtile ale trunchiului sau membrelor). În 70% din cazuri, manifestările clinice sunt evidente şi numai în 30% din pacienţi sunt subtile[27]. EEG este util în cazurile cu simptomatologie motorie redusă şi pentru diferenţierea de alte manifestări ca miocloniile postanoxice din afecţiunile cardiace, recuperarea după anestezie generală sau coma indusă de barbiturice, statusul nonepileptic psihogen.

Tratamentul epilepsiilor este complex şi constă în tratament farmacologic, tratament chirurgical în formele farmacorezistente şi asistenţă psihosocială.

Tratamentul crizei epileptice presupune măsuri generale (poziţionarea pacientului în decubit lateral, menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii) şi măsuri farmacologice (diazepam 0,2-0,3 mg/kg i.v. sau 0,25-0,50 mg/kg intrarectal, fenobarbital 5-20 mg/kg i.v.).

Tratamentul cronic cu MAE în epilepsie are drept scop obţinerea controlului complet al crizelor cu efecte secundare minime, evitarea interacţiunilor medicamentoase, interferenţe minime în viaţa cotidiană şi îmbunătăţirea calităţii vieţii copiilor cu crize epileptice. O condiţie obligatorie a instituirii tratamentului este ca pacientul să prezinte într-adevăr crize de epilepsie (1/4 din copiii trataţi nu au crize epileptice)[29]. Alegerea MAE depinde de tipul de criză generalizată sau focală, frecvenţa şi severitatea crizelor, factorii precipitanţi, modul în care familia/copilul înţelege riscurile şi beneficiile tratamentului antiepileptic (tabelul 29.3).

Tabelul 29.3. Medicamentele antiepileptice folosite în diferite sindroame epileptice la copil

Tip	PB	PHT	CBZ	VPA	ESM	BZD	GBP	LMG	VGB	FBM	LEV	TPM
Crize neonatale	✓	✓	x	x	x	✓	x	x	x			
EEMP/EEIP	✓	✓	✓	✓	x	✓	x	x	x			
Sindrom Wes	x	x	x	✓	x	✓	x	**	✓	**	**	✓
E. mioclonică benignă	x	x	x	✓	x	✓	x	x	x	**		
Convulsii febrile	✓	x	x	✓	x	✓	x	✓	x			
Sdr. Lennox-Gastaut	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	**	✓	**	✓
E. rolandică benignă	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	**	✓	✓	✓
E. absenţa copilăriei	x	x	x	✓	✓	✓	x	**	x	**		x
E. cu CGTC la trezire	✓	✓	✓	✓	x	✓	x	**	x	**		✓
E. absenţa juvenilă	x	x	x	✓	x	✓	x	**	x	**		**
E. mioclonică juvenilă	x	x	x	✓	x	✓	x	**	x	**	✓	**
E. legate de localizare	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Abrevieri şi simboluri: BZD:benzodiazepine; CBZ:carbamazepină; ESM:ethosuximid; FBM:felbamat; GBP:gabapentin; LMG:lamotrigină; PB:fenobarbital; PHT:fenitoin; VGB:vigabatrin; VPA: acid valproic; TPM: topamax; LEV: levetiracetam; EEMP:encefalopatie epileptică mioclonică precoce; EEIP:encefalopatie epileptică infantilă precoce. ✓: eficacitate demonstratată; x: eficacitate clinică nedemonstrată; **: există studii care indică un rol posibil în tratamentul acestui tip de criză.

Durata tratamentului este determinată de tipul sindromului epileptic. Prima opţiune este către un MAE eficient în tipul de crize al pacientului şi posibil fără efecte adverse (tabelul 29.4). Doza corectă de MAE este cea mai mică doză care asigură controlul crizelor fără apariţia efectelor adverse. Eficacitatea optimă a unui antiepileptic poate fi pierdută dacă se depăşesc limitele de tolerabilitate. Medicamentele antiepileptice care pot afecta comportamentul sau funcţia cognitivă se evită. Interacţiunea între diferite MAE trebuie avută în vedere (ideal monoterapie). Tratamentul trebuie individualizat, ţinându-se cont de parametrii specifici pacientului pentru a-i asigura o calitate a vieţii cât mai bună. Prezenţa altor boli somatice sau psihice obligă la evitarea anumitor MAE care ar putea agrava boala asociată[5].

Tabel 29.4. Principalele medicamente antiepileptice

Medicamente şi denumiri comerciale	Doza (mg/kg)	Nivel seric µg/ml	T 1/2 (ore)	Nr. dozelor zilnice	*Steady state (zile)	Efecte secundare
Fenobarbital-PB (Luminal, Gardenal)	3-6	10-40	25-150	1	14-21	Iritabilitate, depresia funcţiei cognitive, atenţie scăzută, sindrom Stevens-Johnson
Difenilhidantoină (Fenitoină, Phenhidan, Dilantin, Epanutin)	5-6	10-20	24±12	1	10-15	Sindrom Stevens-Johnson, ataxie, hirsutism, anemie megaloblastică, hipertrofie gingivală, neuropatie periferică
Primidona-PRM (Primidona, Mysolin)	10-25	3-8	10-25	2-3	4	Similare Fenobarbitalului
Carbamazepină - CBZ (Tegretol, Finlepsin; Timonil, Neurotop)	20-30	4-12	5-12	2	3-5	Disfuncţie hepatică, aplazie medulară, leucopenie, eritem multiform, diplopie, alopecie
Valproat de sodiu (Depakine, Epilim, Ergynil)	20-40	50-100	8-11	1-2	3-4	Creştere în greutate, alopecie tranzitorie, trombocitopenie, tremor, hepatotoxicitate
Ethosuxinimid-ESM (Zarontin, Petinimid, Suxilep, Morfolep)	20-30	40-100	30-40	2-3	6-12	Ataxie, tulburări psihice, vărsături, anorexie, reacţii autoimune, leucopenie
Clonazepam-CZP (Rivotril)	0,01-0,2	0,005-0,07	20-40	2-3	4-8	Hiperactivitate, deprimarea funcţiei cognitive, sedare
Clobazam-CLB (Frisium)	0,5-1	0,5-	10-30	1-2	3-5	Somnolenţă, rash cutanat
Vigabatrin-GVG (Sabril)	20-80	1,4-14	5-7	2	1-2	Creştere în greutate, somnolenţă, cefalee, vertij
Lamotrigina-LTG (Lamictal)	2-10 1-5 +VPA	1,5-3	24-30 48-60	2	3-10	Rash, sindrom Stevens-Johnson, ataxie, tremor, insomnie insuficienţă hepatică
Topiramat-TPM (Topamax)	5-19	1,5	12-24	2	3-6	Nefrolitiază, anorexie, agresivitate, hiperkinezie, ataxie, leucopenie, diplopie
Felbamat-FBM (Felbatol)	15-45	4-20	13-23	2		Hepatotoxicitate, anemie aplastică, anorexie, greţuri
Gabapentin-GBP (Neurontin)	30-60		5-8	3	2-5	Tremor, ataxie, nistagmus, cefalee, vărsături, astenie
Oxcarbazepine (Tolep)	30-40	2,1–36,7	8-10	2	2-3	Reacţii alergice, cefalee, ataxie, oboseală, hiponatremie
Tiagabine (Gabitril)	30-50	21-40 µg/l	4-8	2-3	1-2	Cefalee, oboseală, sedare
Zonisamida-ZNS	2-4	20-30		1-3	10	Agranulocitoză, sindrom Stevens- Johnson, insuficienţă renală acută
Sultiam-ST (Ospolot, Conadil, Elisal)	5-10	6-10	8,6±3,1	2-3		Hiperpnee, parestezii, cefalee, ataxie, psihoze, catatonie
Levetiracetam-LEV (Keppra)	20	23-25	6	2		Rash, cefalee, somnolenţă, astenie, depresie, tremor

Tabel 29.4. *(continuare)*

Medicamente şi denumiri comerciale	Doza (mg/kg)	Nivel seric µg/ml	T 1/2 (ore)	Nr. dozelor zilnice	*Steady state (zile)	Efecte secundare
Bromurile-BR		1,5	11,9±1,4		40-0	Toxicoză bromidică
ACTH	30-40 U					HTA, hiperglicemie, infecţii
Progabid-PGB	20-35		36			Hepatotoxicitate
Acetazolamidă (Diamox)	10-50					Cefalee, somnolenţă, prurit

*Stady state = timpul de realizare a concentraţiei serice stabile.

Decizia de întrerupere a MAE trebuie să fie stabilită şi urmărită de către medicul specialist atunci când există o perioadă fără crize de cel puţin 2 ani. În cazul crizelor parţiale complexe sevrajul MAE se face după 4 ani de control total al crizelor sub tratament. Iniţial se va discuta cu pacientul sau familia/aparţinătorii analizându-se riscurile şi beneficiile întreruperii MAE şi subliniind riscul recurenţei crizelor la oprirea MAE. Factorii care influenţează decizia de întrerupere a MAE sunt tipul de epilepsie, etiologia crizelor, neurodezvoltarea, frecvenţa sau numărul crizelor anterioare MAE, durata tratamentului antiepileptic, tipul şi numărul MAE, acordul pacientului/aparţinătorilor informaţi de riscul imprevizibil al recidivei, contextul psihologic (pacienţi/aparţinători anxioşi), contextul social (activitate profesională)[29].

Tratamentul SE implică măsuri generale şi farmacologice. *Măsurile generale* cuprind: monitorizarea funcţiilor vitale; prelevarea de sânge pentru glicemie, electroliţi, uree, hemoleucogramă, determinări toxologice şi concentraţie plasmatică a MAE; examen LCR, hemoculturi, uroculturi dacă se suspectează o etiologie infecţioasă; explorări neuroimagistice de tip CT sau IRM cerebral. *Măsurile farmacologice* trebuie iniţiate de urgenţă (tabelul 29.5). Durata prelungită a SE convulsiv creşte riscul de apariţie a leziunilor neuronale şi a complicaţiilor sistemice[28].

Tabelul 29.5. Tratamentul farmacologic al statusului epileptic (Corral-Ansa, 2008)

Iniţial (0-30 min.)
- prima linie terapeutică: lorazepam 0,1 mg/kg sau diazepam 0,25-0,5 mg/kg i.v. sau clonazepam 0,5-1 mg i.v.
- a 2-a linie terapeutică: fenitoină 15-18 mg/kg i.v. (doza ulterioară 5-10 mg/kg) sau valproat de sodiu 15-60 mg/kg i.v.
SE refractar (>60 min.) cu monitorizare EEG continuă sau frecventă, internare la ATI, intubaţie şi ventilaţie asistată
- a 3-a linie terapeutică: fenobarbital 20 mg/kg i.v., levetiracetam 1000–1500 mg i.v.
- a 4-a linie terapeutică: midazolam bolus i.v. 0,2 mg/kg sau i.v. perfuzie 0,1-2 mg/kg/oră; propofol 2 mg/kg bolus i.v. sau perfuzie i.v. 2-10 mg/kg/oră; tiopental 3 mg/kg bolus i.v. sau 2-5 mg/kg/oră perfuzie i.v.

Prognosticul global al convulsiilor la copil este greu de apreciat deoarece acestea reprezintă expresia clinică a unui număr mare de tulburări cerebrale. Prognosticul depinde de vârsta pacientului, etiologie, evoluţia terapeutică şi de alţi factori ce pot fi importanţi de la caz la caz, fiind în particular nefavorabil la pacienţii care au prezentat SE. În aprecierea prognosticului se va avea în vedere riscul de recurenţă după prima

criză, răspunsul la MAE după mai mult de o criză, riscul de reapariţie a crizelor după remisia lor şi perspectiva creşterii mortalităţii.

Bibliografie

1. Ngugi AK, Bottemley C, Kleinschmidt I et al. Estimation of the burden of active life-time epilepsy: a meta-analytic approach. Epilepsia 2010;51:883-90.
2. Brodtkor E, Sjaastad O. Epilepsy prevalence by individual interview in a Norwegian community. Seizure 2008;17:646-650.
3. Sillanpaa M, Kalviainen R, Klaukka T, Helenius H, Shinnar S. Temporal change in the incidence of epilepsy in Finland: nationwide study. Epilepsy Res 2006;71:206-15.
4. Benn EK, Hauser WA, Shih T et al. Estimating the incidence of first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy in the low-income urban community of Northern Manhattan, New York City. Epilepsia 2008; 49:1431-9.
5. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Child Neurology, Seventh Edition. Lippincott Williams&Wilkins. A Wolters Kluwer Company 2006.
6. Diaconu Georgeta. Sindroame epileptice pediatrice. Editura Tehnopress 2006
7. Barkovich AJ., Kuzniecky RI., Guerrini R., Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development. Update 2001. Neurology 2001;57:2168-78.
8. Singh R., McKinlay Gardner RJ., Crossland KM., et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinical and gene hunters. Epilepsia 2002;43:127-140.
9. Engel J. ILAE Commission Report: A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42 (6):796-803.
10. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010;51(4):676-685.
11. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised classsification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989;30:389-399.
12. Brodie MJ, Schachter SC, Kwan P. Fast facts: Epilepsy. 3rd edition. Health Press. 2005.
13. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co 2001;178-214.
14. Aicardi J, Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence 3rd eds. Wolf P. John Libbey&Co Ltd 2002:33-46.
15. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in Children (3rd edition). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2004.
16. Dalla Bernardina B, Colomaria V, Capovilla G, Bondavalli S. Nosological classification of epilepsies in the first three years of life. In: Nistico G, DiPerri R, Meinardi H. Epilepsy: an update on research and therapy. New York: Alan R Liss 1983:165-183.
17. Dravet C, Bureau M. Benign myoclonic epilepsy in infancy. Adv Neurol 2005;95:127-137.
18. Dravet C. Dravet syndrome history. Dev Med Child Neurol 2011 Apr;53 Suppl:2:1-6.
19. Dulac O. Epileptic encephalopathy. Epilepsia 2001;92(Suppl 3):23-26.
20. Goldstein J, Slomski J. Epileptic spasms: a variety of etiologies and associated syndromes. J Child Neurol 2008;407-414.
21. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. Lancet Neurol 2005;4:712-717.
22. Genton P, Dravet C. Lennox-Gastaut syndrome. In: Engel J, Pedley TA, Aicardi J, Moshé S eds. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. New York: Lippincott Williams & Wilkins 2007;2417-27.

23. Camfield P. Camfield C, Kurlemann G. Febrile seizures. Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence 3rd eds. Wolf P. John Libbey&Co Ltd 2002: 144-152.
24. Glória MAS, Tedrus L, Fonseca LC et al. Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes Evolutive clinical, cognitive and EEG aspects. Arq Neuropsiquiatr 2010;68(4):550-555.
25. Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy. The Epilepsies – Seizures, Syndromes and Management. Bladon Medical Publishing 2005.
26. Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: Status epilepticus. Crit Care 2002:6:137-42.
27. Dupont S, Crespel A. Status epilepticus: Epidemiology, definitions and classifications. Rev Neurol (Paris) 2009 Apr;165(4):307-14.
28. Corral-Ansa L, Herrero-Meseguer JI, Falip-Centellas M, Aiguabella-Macau YM. Estatus epileptico. Med Intensiva 2008;32(4):174-82.
29. Guerrini R., Arzimanoglou A., Brouwer O., Rationale for treating epilepsy in children. 2002, Suppl. 2: S9-S21.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

30. INFECŢIILE CĂILOR AERIENE SUPERIOARE LA COPIL

Oana Mărginean

Angina acută (amigdalita acută; faringita acută)

Definiţie. Angina acută/faringita acută este un proces inflamator la nivelul mucoasei faringelui şi/sau amigdalelor[1, 2].

Etiologia cea mai frecventă a faringitelor este dată de virusuri (adenovirusuri, coronavirusuri, enterovirusuri, rinovirusuri, virusul sinciţial respirator VSR, virusul Epstein-Barr EBV, virusul herpetic etc.). Acestea produc o afecţiune care evoluează benign şi autolimitat. Streptococul beta-hemolitic grup A (GABHS) reprezintă cel mai important agent infecţios bacterian. Pe lângă acesta mai sunt incriminaţi şi alţi agenţi precum: *Streptococul* grup C, *Arcanobacterium haemolyticum, Francisella turalensis, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, fusobacterii, Corynebacterium diphteriae, Haemophilus influenzae* şi *Streptococul pneumoniae* (ultimii doi izolaţi din culturi, dar rolul lor cert nu a fost stabilit)[3, 4].

Angina acută streptococică

Epidemiologie: Angina acută streptococică reprezintă 37% din cazurile de faringite acute care apar la copilul în vârstă de peste 5 ani[1]. Afecţiunea este rară înaintea vârstei de 2-3 ani, are un peak de incidenţă în primii ani de şcoală, ca apoi să scadă la adolescenţi[1, 3]. Este mai frecventă iarna şi primăvara[1, 3]. Răspândirea infecţiei se face în timpul fazei acute. Simptomatologia cedează la 24 de ore de la începerea antibioterapiei[1].

Etiologie. *Streptococ beta-hemolitic* grup A (GABHS)

Manifestări clinice (semne şi simptome)

Debutul anginei streptococice este rapid, cu "dureri în gât" (disfagie) febră înaltă şi frison, fără tuse, rinoree, disfonie[1, 3]. Perioada de incubaţie este de 2-5 zile.

În perioada de stare copiii prezintă: hiperemie faringiană intensă (interesează palatul moale, pilierii, amigdalele palatine, peretele posterior al faringelui) de unde şi denumirea în practică de "angină roşie streptococică", amigdale hipertrofice, acoperite cu depozite albicioase purulente, exsudate tonsilare sanguinolente, peteşii la nivelul palatului, uvulă hiperemică şi tumefiată. Unii copii pot avea febră scarlatiniformă la care se asociază paloare peri-oro-nazală, limbă roşie zmeurie, rash fin maculo-papular. Adenopatia cervicală anterioară (ganglioni cervicali măriţi de volum, dureroşi) se asociază frecvent[1, 4].

Explorări paraclinice: culturi faringiene, test rapid de diagnostic (Rapid diagnostic test - RADT) pentru GABHS (testul de antigen carbohidrat), hemogramă

completă, reactanţi de fază acută[1, 2, 4]. Dozarea titrului de anticorpi antistreptolizină O (ASLO) se recomandă atât pentru depistarea infecţiilor streptococice (faringită, amigdalită, scarlatină), cât şi pentru urmărirea evoluţiei în timp a acestor boli. Titrul creşte la 80% dintre bolnavi (90% la două determinări). În faza acută titrurile depăşesc 200-300 UI/ml (răspuns anamnestic). "Peak"-ul seric este atins după 2-3 săptămâni de la debut. În dinamică titrul ASLO creşte de 2-4 ori faţă de nivelul bazal; scăderea titrului este lentă (luni de zile). Revenirea la normal a valorilor ASLO indică o vindecare a infecţiei streptococice pe când creşterea acestora sugerează o nouă infecţie cu streptococ. De aceea repetarea acestei analize este importantă nu numai pentru tratamentul cu penicilină a infecţiei, dar şi pentru prevenirea complicaţiilor ce pot surveni după infecţia cu streptococ, mai ales la copii şi tineri: reumatism articular acut, boli de inimă, boli de rinichi (glomerulonefrită)[5].

Diagnostic

Cultura faringiană este un standard de aur imperfect pentru diagnostic, deoarece putem avea culturi fals-pozitive la copiii purtători de GABHS[1, 2]. Testul RADT are o specificitate foarte mare pentru GABHS, de aceea dacă testul rapid este pozitiv, cultura faringiană nu se mai face şi se indică tratament antibiotic. Dacă testul este negativ trebuie să se facă şi cultura pentru a confirma infecţia (pot exista reacţii fals negative). Pentru acurateţea diagnosticului GABHS, este necesar "să se frece" puternic, cu tamponul de recoltare, atât ambele amigdale cât şi peretele posterior al faringelui (până se produce greaţa). Dacă infecţia este autentică, proteina C-reactivă va fi pozitivă[1, 2, 4].

Pentru diagnosticul infecţiei GABHS a fost propus un scor clinic de către Centor (cu modificări ulterioare), care constă dintr-o combinaţie de semne şi simptome sugestive pentru faringita GABHS[6, 7].

Tabelul 30.1. Scorul Centor

Criteriu clinic	Puncte
Absenţa tusei	1
Tumefierea ganglionilor limfatici cervicali anterior	1
Febră >38° C	1
Exsudat tonsilar sau tumefiere a amigdalelor	1
Vârstă 3-14 ani	1
Vârstă >15 ani	0
Vârstă >45 ani	-1

Un scor Centor ≥2 impune testare microbiologică. Dacă scorul Centor este ≥4 la adult se va face tratament, fără confirmare microbiologică (Regoli, + 24)[1, 6, 7].

Când putem face dovada infecţiei streptococice prin exsudat faringian pozitiv însoţit de proteina C-reactivă, se impune *diagnosticul diferenţial* cu alte angine (cu alte tipuri de streptococi, difterică, cu anaerobi ş.a.), deoarece simpla hiperleucocitoză nu poate tranşa diagnosticul[8, 9].

Complicaţiile infecţiei GABHS sunt supurative şi nesupurative.

Complicaţiile supurative (consecutiv răspândirii infecţiei la ţesuturile subiacente) cuprind limfadenita cervicală, abcesul peritonsilar, retrofaringeal, otită medie, mastoidită, sinuzită.

Complicaţiile nesupurative, imun-mediate sunt reumatismul articular acut, glomerulonefrita acută difuză poststreptococică[1, 2, 5].

Tratament

1. *Tratamentul antibiotic*

Tratamentul cu antibiotic nu se va institui la un copil cu faringita în absenţa identificării GABHS sau a altui germen cauzal. În cazul în care tratamentul pentru o faringită sterptococică a fost deja instituit şi exsudatul faringian este negativ, acesta trebuie întrerupt.Tratamentul antibiotic conduce la dispariţia simptomatologiei în 12-24 ore de la iniţierea lui şi previne apariţia reumatismului articular acut (RAA). Tratamentul antibiotic se recomandă a se iniţia imediat la copiii cu faringită streptococică şi RADT pozitiv, în caz de febră crescută, contact cu persoane documentate cu infecţie GABHS, istoric pozitiv pentru RAA sau istoric recent de RAA la un membru al familiei[1-4].

Deşi multipli agenţi antimicrobieni sunt eficienţi în infecţia cu GABHS, majoritatea autorilor şi ghidurilor recomandă ca terapie de primă intenţie penicilină. Antibioticele folosite sunt[2, 3]:

- penicilina V (Phenoxymethylpenicilina) se administrează 250 mg/doză la copiii <27 kg şi 500 mg/doză la copiii >27 kg în 2 sau 3 prize timp de 10 zile;
- amoxicilina 50 mg/kg/zi în 2 doze, max 1 g/zi 10 zile;
- benzatin penicilina (Moldamin) 600.000 UI i.m. la copiii <27 kg sau sub 12 ani şi 1.200.000 UI la copilul mare, în doză unică, concentraţie sanguină menţinută pentru 10 zile;
- în caz de alergie la penicilină se recomandă: eritromicină 20-40 mg/kg/zi în 2–3-4 doze timp de 10 zile sau azytromicină 12 mg/kg/zi în doză unică (max. 500 mg/zi) 5 zile sau claritromicină 15 mg/kg/zi în 2 doze timp de 10 zile sau clindamicină 20 mg/kg/zi divizată în 3 doze 10 zile;
- cefalosporinele de tipul cephalexin, cephadroxil sunt indicate în caz de rezistenţă la tratamentul cu penicilină.

Nu se recomandă culturi de control, decât dacă simptomele reapar[1-5].

Purtătorii sănătoşi de GABHS presupun un risc mic pentru ei şi contacţi. Dacă este nevoie se vor trata cu clindamicină 20 mg/kg/zi în 3 doze 10 zile sau cefadroxil 30 mg/kg/zi o priză/zi, 10 zile[5].

2. *Tratament simptomatic*[4]:

- analgezice simple şi antiinflamatoare nesteroidiene: acetaminofen 10-15 mg/kg/doză sau ibuprofen 10 mg/kg/doză;
- terapie locală: gargară cu apă sărată, spray anestezic.

3. *Tratament profilactic:* vaccin streptococic multivalent. Tratament antibiotic profilactic se recomandă doar pentru recurenţele de RAA[3, 4].

Faringita recurentă cu GABHS

Faringita recurentă apare ca reinfecţie cu GABHS de la un membru al familiei, sau este o faringită determinată de altă cauză la un purtător de GABHS. Diagnosticul se stabileşte prin culturi repetate[4, 5].

Tratamentul se face cu clindamicină 20-30 mg/kg/zi 10 zile sau amoxicilină/clavulanat 40-50 mg/kg/zi 10 zile sau cefuroxime 20 mg/kg/zi PO 10 zile[5].

Tonsilectomia se indică cu scopul de a reduce incidenţa faringitelor recurente dacă copilul a avut peste 2 episoade în ultimul an sau peste 5 în ultimii 2 ani, dar

determină o reducere a incidenţei anginelor pentru o perioadă de 1-2 ani[2, 4]. Şi în caz de abces periamigdalian, hipertrofie importantă a amigdalelor cu detresă respiratorie obstructivă, apnee de somn sau simptome de malignitate (amigdale asimetrice, ulceraţii)[5].

Laringita acută

Definiţie: Laringitele acute sunt infecţii virale sau bacteriene ale mucoasei laringeale care determină detresă şi/sau insuficienţă respiratorie înaltă prin obstrucţie laringeană.

Clasificare:

- fără detresă respiratorie - laringita acută simplă;
- cu detresă respiratorie (laringite obstructive): laringita acută spastică (striduloasă), laringite acute edematoase: subglotică (crupul viral), supraglotică (epiglotită)[5, 10].

Epidemiologie

Vârsta de apariţie a laringitei acute, mai ales a crupului este cuprinsă între 3 luni şi 5 ani, cu un peak la vârsta de 2 ani. Este mai frecventă la băieţi, în sezonul rece (toamna târziu şi iarna), dar poate să apară pe tot parcursul anului. Recurenţele apar între 3-6 ani, ca apoi incidenţa să scadă odată cu dezvoltarea căilor aeriene[10]. Până la 15% din pacienţi au istoric familial pozitiv pentru crup. Epiglotita dată de *Haemophilus influenzae* este mai frecventă la vârsta de 2-4 ani, dar poate să apară şi la vârsta de sub 1 an şi la peste 7 ani[2, 10, 11].

Etiologie

Etiologia majorităţii laringitelor este de origine virală: virusuri gripale, paragripale, adenovirusuri, virusul sinciţial respirator (VSR), virusul rujeolic. Etiologia bacteriană este mai rară şi este reprezentată de *Haemophilus influenzae* (comun în trecut în epiglotite, mai rar acum după introducerea vaccinării HiB), *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Staphylococul aureu*, mai frecvent incriminaţi în producerea epiglotitei la copiii vaccinaţi pentru HiB[2, 5, 10].

Forme clinice

1. *LARINGITA ACUTĂ SIMPLĂ* (forma clinică uşoară)

Este cea mai frecventă formă.

Etiologia: virală, excepţional difterică.

Manifestări clinice: debutul este printr-o infecţie acută de căi respiratorii superioare (IACRS) cu disfagie, disfonie, tuse, răguşeală, lipseşte dispneea inspiratorie şi stridorul sau sunt foarte discrete[5, 10]. La examenul clinic se evidenţiază doar o inflamaţie faringeană, iar laringoscopic se poate evidenţia edemul corzilor vocale şi a ţesutului subglotic[2, 10]. Evoluţia este benignă.

2. *LARINGITE OBSTRUCTIVE*

Termenul de laringotraheobronşite acute se referă la infecţiile virale ale regiunii glotice şi subglotice[5, 10]. Virusurile sunt cele care cauzează crupul şi reprezintă cea mai frecventă cauză de obstrucţie a căilor respiratorii superioare[10].

Se caracterizează clinic prin[5, 10, 11]:

- stridor inspirator acut;
- tuse lătrătoare sau cu timbru metalic;
- disfonie (răguşeală);

- dispnee inspiratorie;
- tiraj suprasternal şi supraclavicular.

2.1. LARINGITA STRIDULOASĂ SAU CRUPUL SPASMODIC (PSEUDOCRUP)

Etiologie: terenul alergic şi factorii psihologici au rol important, patogenia fiind incertă.

Terenul: vârsta de 1-3 ani, copii cu paratrofie sau vegetaţii adenoide. Prodromul viral este absent.

Manifestări clinice:

Debutul este acut, nocturn, în plină stare de sănătate. Copiiii se trezesc brusc din somn şi prezintă răguşeală, tuse metalică, respiraţie îngreunată, detresă respiratorie, anxietate. Severitatea simptomelor se reduce în câteva ore[8, 10]. Copilul mai poate prezenta câteva atacuri, dar tot mai uşoare în următoarele 1-2 zile[5].

Tratamentul crupului spasmodic se face la domiciliu. Deşi în trecut se considera că plasarea copilului în aerul rece al nopţii ar ameliora crupul spasmodic, un review efectuat de Cochrane nu a dovedit beneficiul acestuia[10, 12], dimpotrivă crupul şi wheezingul se înrăutăţesc în aerul rece al nopţii.

Dacă copilul este la spital, se vor face nebulizări cu epinefrină racemică[10].

2.2. CRUPUL (Laringita acută edematoasă subglotică)

Laringotraheobronşita acută este un proces inflamator acut în care edemul cuprinde regiunile subglotice[2, 5, 10].

Etiologia este virală.

Terenul: copil în vârstă de 6 luni–3 ani.

Manifestări clinice:

Prodromul prin simptomatologie se caracterizează prin rinoree, tuse, febră moderată care durează 1-3 zile. Ulterior apare simptomatologia caracteristică[10].

Simptomatologia de laringită se instalează progresiv, detresa respiratorie fiind manifestă în 2-3 zile. Copilul prezintă: tuse lătrătoare, răguşeală, disfonie, stridor inspirator, tiraj suprasternal şi supraclavicular, dispnee inspiratorie, febră (39°-40°C). Simptomatologia se agravează în timpul nopţii, scade în intensitate în câteva zile şi se rezolvă într-o săptămână. Copiii preferă să stea în pat sau uşor ridicaţi, sunt agitaţi. Starea generală este relativ bună[2, 5, 10].

Examenul fizic evidenţiază vocea răguşită, coriza, tahipneea uşoară, tirajul suprasternal, uneori stridor continuu, hipoxie, cianoză perioronazală, paloare, faringe hiperemic. Uneori formele severe de laringită acută subglotică se diferenţiază cu dificultate de epiglotita acută, cea din urmă având un debut acut şi o evoluţie rapidă cu agravare progresivă[8, 10].

Explorări paraclinice:

Radiografia latero-cervicală nu este necesară. Aceasta poate evidenţia îngustarea subglotică, semnul "turlei gotice" (în vedere postero-anterioară). Este utilă în suspiciunea de aspiraţie de corpi străini şi pentru a diferenţia laringita acută subglotică severă de epiglotită[2, 10]. Modificările radiologice nu se corelează cu severitatea bolii[4, 5].

Diagnosticul diferenţial al laringitei acute subglotice se face cu: difteria, corpul străin inclavat în laringe, abces retrofaringian, edem angioneurotic, laringospasmul din tetanie, rujeolă, tuse convulsivă, traumatisme laringiene, tumori sau malformaţii ale laringelui[8, 10].

Complicaţii: otita medie, bronşiolită, pneumonia şi mult mai rar pneumotoraxul şi emfizemul mediastinal sau subcutanat, traheită bacteriană, şoc toxic[5].

Tratament

a) Majoritatea formelor de crup sunt forme uşoare. Acestea pot fi tratate la domiciliu unde se asigură o atmosferă umedă, într-o cameră curată şi bine aerisită; copilul va fi bine hidratat, se recomandă antitermice dacă apare febra.

b) În formele medii/severe (în caz de stridor progresiv, stridor în repaus, detresă respiratorie, hipoxie, cianoză, tulburări ale conştienţei) se recomandă internarea copilului în spital şi se efectuează un tratament care cuprinde:

- asigurarea unei atmosfere umede, hidratarea copilului, iar, la nevoie, O_2[2].
- aerosoli cu epinefrină racemică clasică sau un amestec 1:1 de isomer L şi D de epinefrină. Doza: 0,25-0,5 ml de epinefrină racemică soluţie 2,25%-0,5 ml în 3 ml ser fiziologic, se poate repeta la 20 minute. Folosirea izomerului L-epinefrină (5 ml din soluţia 1:10.000) – 0,01 ml/kg până la max 0,5 ml/doză administrat i.m. are acelaşi efect ca şi forma racemică, dar nu are efectele adverse ale acesteia (tahicardie, hipertensiune). Se indică la copiii cu stridor sever în repaus, în caz de necesitate a intubării, detresă respiratorie şi hipoxie. Efectul epinefrinei racemice este sub 2 ore, de aceea copilul va fi supravegheat şi dozele se vor repeta la nevoie. Copilul este în afara pericolului dacă nu a mai avut stridor în repaus pe o perioadă de 2-3 ore şi saturaţia în oxigen este bună, stare normală de conştiinţă[2];
- administrarea corticosteroizilor reduce edemul mucoasei laringeale, având un efect antiinflamator. Steroizii orali se administrează în formele medii de boală, reducând durata spitalizării şi administrarea de epinefrină. Dexametazonă se poate administra în doză unică 0,3-0,6 mg/kg/24 ore, parenteral. Administrarea de dexametazonă parenteral sau budesonide pe cale inhalatorie are acelaşi efect cu dexametazonă administrată oral[10]. Se poate administra şi prednison 2-4 mg/kg/oră[2, 10];
- amestecul de heliu-oxigen se poate recomanda la copiii la care trebuie luată în considerare intubaţia (nelson)[2, 10];
- intubaţia, pentru 2-3 zile, poate fi necesară în formele grave cu insuficienţă respiratorie; după extubare, copilul va fi observat 1-2 zile[2];
- nu se administrează antibiotice[2, 5];
- epinefrina racemică şi dexametazona 0,5 mg/kg/doză la fiecare 6 ore sunt folositoare în tratamentul crupului asociat cu extubare[2].

2.3. EPIGLOTITA ACUTĂ (Laringita acută supraglotică)

Epiglotita, numită şi laringita acută supraglotică este un edem inflamator acut al epiglotei şi hipo-faringelui. Practic, este o infecţie bacteriană rapid progresivă, care cuprinde regiunea de deasupra corzilor vocale, putându-se ajunge până la obstrucţia totală a căilor respiratorii (de aceea este considerată o urgenţă medicală!)[2, 5, 10].

Etiologie. *Haemophillus influenzae tip B*. Afecţiunea este rară, apare la orice vârstă, fiind mai frecventă la vârsta de 1–6 ani.

Manifestări clinice

Debutul bolii este brusc, cu febră, stridor, dureri în gât (disfagie), dispnee inspiratorie, anxietate, stare generală alterată, rapid instalându-se obstrucţia respiratorie. Evoluţia simptomelor este atât de rapidă, încât în câteva ore pacientul devine toxic, cu dificultăţi de înghiţire şi respiraţie.

În *perioada de stare* copilul prezintă febră înaltă, stare generală alterată (letargie), aspect toxic. Copilul are o poziţie caracteristică cu capul în poziţie flectată ("in trepied"), corpul aplecat înainte, gura întredeschisă cu protruzia limbii când inspiră. Mai prezintă disfagie, ptialism (pacientul nu poate să-şi înghită saliva care curge din gură) care dă aspectul de hipersalivaţie, stridor inspirator (dispnee inspiratorie, cu respiraţie aspră, zgomotoasă cornaj), asociată în formele mai pronunţate de obstrucţie, cu tiraj supra- şi substernal, supraclavicular şi intercostal), vocea este înăbuşită, stinsă, fără disfonie. Treptat, copilul devine tot mai obosit, cu sete de aer, mai tahicardic şi hipoxic, ajungându-se la o stare deosebit de gravă, cu paloare, cianoză, semne de insuficienţă acută respiratorie, tulburări ale stării de conştienţă urmate de deces. La examenul clinic se observă adenopatie latero-cervicală moderată. Datorită obstrucţiei, la auscultaţie murmurul vezicular este diminuat[2, 5, 10, 11].

Diagnostic: Examenul local al faringelui cu laringoscopul vizualizează la baza limbii, epiglota edemaţiată, roşie, zmeurie, afectarea corzilor vocale. *Examenul cu spatula, laringoscopia* se vor efectua într-un serviciu de specialitate, deoarece la copilul hipoxic, manipulările în faringe, inclusiv folosirea apăsătorului de limbă pot produce un reflex vagal, cu stop cardio-respirator posibil[8, 10].

Explorări paraclinice:

Radiografia gâtului, în incidenţă laterală, delimitează bine epiglota şi zonele aritenoepiglotice (semnul "degetului mare"). Examinarea se va face în condiţii adecvate, cu echipament necesar pentru efectuarea la nevoie a intubaţiei sau traheostomiei[10]. Intubaţia se menţine 2-3 zile, până ce boala răspunde la tratamentul antibiotic[10].

Investigaţiile paraclinice evidenţiază o leucocitoză de 15–25.000/mm^3, cu o neutrofilie marcată. Hemocultura este pozitivă pentru *Haemophilus influenzae* în peste 90% din cazuri[8].

Complicaţii: proces infecţios care poate să disemineze pulmonar (pneumonii, atelectazii etc.), meningeal (meningite), auricular (otită medie acută, otomastoidită), limfadenită cervicală, artrită septică, emfizem mediastinal şi pneumotorax (după traheotomie)[10].

Diagnostic diferenţial[8, 10]:

1. *Traheita bacteriană* determinată de *Stafilococul auriu, Moraxella catarrhalis, Corinebacterium difteriae, H. influenzae* sau anaerobi este cea mai importantă afecţiune cu care se face diagnostic diferenţial deoarece are risc crescut de obstrucţie acută a căilor respiratorii. În unele clasificări este inclusă în formele obstructive de laringită acută, supranumită şi laringotraheobronşita "malignă"; este foarte rară. Copilul are stare toxică, febră înaltă şi după câteva zile de aparentă ameliorare, prezintă detresă respiratorie, apatie, sialoree, secreţii purulente, pseudomembranoase. Se impune traheostomoie, intubare şi tratament antibiotic (vancomicină, nafcilin, oxacilină etc.), plus oxigenoterapie. În difterie, faringele este acoperit cu membrane gri-cenuşii, aderente, sângerare la încercarea de detaşare a lor, obstrucţie respiratorie.

2. *Aspiraţie de corpi străini* ce apare la copilul mic şi se manifestă prin crize de sufocare, crize de tuse, balans diafragmatic.

3. *Abcesul retrofaringean sau peritonsilar* poate mima obstrucţia respiratorie localizată laringian. Pacientul prezintă: tulburări de deglutiţie, hipersalivaţie, refulează pe nas lichidele, capul este poziţionat în hiperextensie, prezintă trismus, vocea este păstrată.

4. *Compresii extrinseci* asupra căilor aeriene produse de un inel vascular sau *compresii intrinseci* (papilom laringean, hemangiom subglotic).

5. *Angioedem* secundar unor reacţii anafilactice, edem după intubare oro-traheală, tetanie, mononucleoză infecţioasă.

Tratamentul epiglotitei

Epiglotita este o urgenţă medicală care impune internarea obligatorie într-o unitate de terapie intensivă. Pacientul va fi poziţionat corect (poziţie şezândă), oxigenoterapie, evitarea manevrelor intempestive care pot produce un stop respirator.

În toate cazurile de epiglotită se recomandă ca, în primele 48-72 de ore, copilul să fie *intubat nazotraheal* pentru a preveni un deces brusc. Extubarea se face după câteva zile. Intubarea a redus mortalitatea în epiglotită foarte mult, până aproape de zero. Intubarea se face într-un serviciu de terapie intensivă. Anestezia generală uşurează mult *traheotomia*, fără să apară complicaţii. Intubaţia nazotraheală şi traheotomia sunt necesare în majoritatea cazurilor de epiglotită şi se menţin până ce dispare edemul şi spasmul glotic[5, 10].

Adrenalina racemică şi corticosteroizii sunt ineficienţi[10].

Se fac recoltări pentru efectuarea de hemoculturi, culturi de pe suprafaţa epiglotei, culturi din lichidul cefalorahidian pentru a decela agentul infecţios bacterian şi a iniţia terapia antibiotică. Alegerea antibioterapiei se va face conform antibiogramei[10]. *Tratamentul antibiotic* vizează *H. influenzae* şi constă din administrarea de ceftriaxone 100 mg/kg/zi în 2 doze intravenos sau meropenem, conform rezultatelor antibiogramei din culturi. Tratamentul antibiotic trebuie continuat 7-10 zile după detubarea pacientului[10].

Profilaxia infecţiei cu *H. influenzae* se face la toţi membrii familiei dacă copilul bolnav este sub 4 ani şi este incomplet imunizat sau este sub 1 an, şi nu a primit vaccinarea primară sau este imunocompromis. Profilaxia vizează şi personalul medical aflat în anturajul copilului. Aceasta se face cu rifampicină 20 mg/kg oral în doză unică timp de 4 zile[5, 10].

Bibliografie

1. Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children. Italian Journal of Pediatrics 2011;37:10. http://www.ijponline.net/content/37/1/10.
2. .http://www.refbooks.msf.org/MSF_Docs/En/Clinical_Guide/CG_en.pdf.
3. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases Advance Access published September 9, 2012.
4. Hayden GF, Turner RB. Cap. 373 Acute pharingitis *In*: Behrman R, Kliegman R, Nelson Waldo, et all eds. Nelson Textbook of Pediatrics, XIXth ed., Philadelphia, W.B. Sauders Co. 2011.
5. Man SC, Nanulescu MV. Pediatrie practică. Cluj-Napoca, Risoprint 2006;70-82.
6. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making 1981;1(3):239-46.
7. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE: A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. CMAJ 1998;158(1):75-83.

8. Muntean I., Mărginean O. Infecţii ale căilor respiratorii superioare în Pediatria Tratat, sub redacţia Eugen Ciofu şi Carmen Ciofu, ediţia 1, Edit. Medicală, Bucureşti, 2001; p. 206-220.
9. Sun J, Keh-Gong W, Hwang B. Evaluation of the etiologic agents for acute suppurative tonsillitis in children. 2002;65(5):212-7.
10. Roosevelt GE. Infections Upper Airway. *In*: Behrman R, Kliegman R, Nelson Waldo et all eds. Nelson Textbook of Pediatrics, XIXth ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co. 2011.
11. Sittel Ch, Koitschev A. Erkrankungen des HNO-Bereichs. In Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. Padiatrie, 4 Auflage, Dual Reihe 2012;p.816-18.
12. Moore M, Little P. Withdrawn: Humidified air inhalation for treating croup. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15;(6):CD002870. doi: 10.1002/14651858.CD002870.pub3.

Otita medie acută

1. Definiţie

Otita acută reprezintă un proces inflamator acut sau cronic, cu sau fără acumulare de lichid, localizat la nivelul urechii medii. În prezent se descriu mai multe forme clinice: otita medie catarală, otita medie acută (supurată), otita medie seroasă. Otită medie acută (supurată) reprezintă un proces inflamator acut al mucoasei care căptuşeşte urechea medie, produs de un agent infecţios (infecţie virală, bacteriană sau virobacteriană) şi care constă în acumularea de puroi în spatele timpanului. De cele mai multe ori, otita medie acută apare secundar unei infecţii a căilor respiratorii superioare[1, 2].

Conform Academiei Americane de Pediatrie (AAP) definiţia otitei medii acute se bazează pe următoarele criterii:

- un istoric de boală recentă cu debut acut;
- prezenţa exsudatului la nivelul urechii medii; sugerat de oricare din următoarele elemente: bombarea timpanului; mobilitatea timpanului redusă sau absentă; nivele hidroaerice în spatele timpanului; otoree;
- semne şi simptome de inflamaţie a urechii medii: oricare din următoarele elemente: eritem evident timpanal, otalgie.

2. Terminologie[3]

Otita medie congestivă se referă la congestia timpanului în absenţa acumulării de lichid, situaţie frecvent întâlnită la sugari şi copii mici odată cu evoluţia unei infecţii rinofaringiene, faringiene etc.

Otita medie acută (OMA) sau supurată se referă la infecţia bacteriană acută a urechii medii soldată prin acumularea de puroi în urechea medie.

Otita medie cu exsudat (OME) sau seroasă constă în acumularea de fluid abacterian în cavitatea urechii medii fără semne şi simptome de inflamaţie. OME precedă frecvent dezoltarea OMA sau o urmează în cursul fazei de vindecare.

3. Epidemiologie

Otita medie acută reprezintă cea mai frecventă boală bacteriană la sugar şi copilul mic, cu maximum de incidenţă între 1 şi 2 ani. Este una dintre cele mai frecvente afecţiuni tratate cu antibiotic şi trebuie considerată în diagnosticul diferenţial al stării febrile la copilul mic. Conform AAP, în SUA se înregistrează anual peste 5 milioane de cazuri de otită medie. În SUA aproximativ 70% din copii vor avea unul sau mai multe episoade de OMA până la vârsta de 2 ani, şi peste 80% din copii vor experimenta cel puţin un episod de otită medie până la vîrsta de 3 ani. Riscul de a dezvolta otită medie a fost de 63-85% până la vârsta de 12 luni, respectiv 66-99% până la 2 ani[4].

Otita medie (OM) este o complicaţie frecventă a rinitei şi rinofaringitei acute. 25-40% din infecţiile căilor respiratorii superioare la copilul sub 3 ani sunt acompaniate de un episod de otită. Otita medie este cea mai frecventă cauză de hipoacuzie la copil[4].

Frecvenţa otitei la sugar este mai mare, datorită unor particularităţi anatomice caracteristice: trompa lui Eustachio este scurtă, largă şi are o poziţie orizontală, comunicând larg cu epitimpanul (cavitatea timpanică), aditusul şi antrul. În plus, drenajul urechii medii este îngreunat de poziţia pe spate a sugarului (poziţia în supinaţie)[1, 2].

Calea principală de infecţie a urechii medii este prin trompa lui Eustachio şi mai rar, pe cale hematogenă sau (transtimpanal) prin conductul auditiv extern. În timpul suptului, lichidele din rinofaringe pot reflua prin trompă spre urechea medie (otita este mai frecventă la sugarii alimentaţi artificial decât la cei alimentaţi la sân tocmai pentru faptul că stau un timp mai îndelungat în supinaţie în timpul alimentării)[1].

4. **Etiologie**[3, 4]

a. Bacteriană, cel mai frecvent; în 2/3 din cazuri sunt implicaţi următorii germeni:

- *Streptococcus pneumoniae* (40% din totalul cazurilor de otite bacteriene)
- *Haemophilus influenza* (25-30% din cazurile de otită medie acută)
- *Moraxella catarrhalis* (în 10-15% din cazuri)
- alţi germeni: *Streptococcus pyogenes grup A, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae, Mycoplasma pneumonia* etc.

b. Virală: reprezintă 5-15% dintre cazuri. Cei mai frecvenţi agenţi virali sunt *virusul sinciţial respirator, virusurile parainfluenzae, adenovirusurile* şi *virusurile Coxackie.*

Spectrul microbian diferă cu vârsta. Astfel, la nou-născut mai frecvent sunt incriminaţi agenţi bacterieni cum ar fi: *Escherichia coli, Klebsiella, stafilococul.* La sugar, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ), *Haemophilus influenzae, streptococul*; *H. Influenzae* este agentul bacterian frecvent regăsit după vârsta de 5 ani şi nu se însoţeşte de formele invazive ale infecţiei, dând otite izolate[1].

Factorii de risc cu rol dovedit în apariţia OMA sunt[1-3]: prematuritatea, greutate mică la naştere, vârsta mică, anomalii ale sistemului imunitar, malformaţii cranio-faciale, boli neuromusculare, terenul atopic, frecventarea colectivităţilor (creşele, colectivităţile/aglomerările), status socioeconomic precar, expunerea copilului la fumul de ţigară sau alţi poluanţi din mediu, utilizarea suzetei, sezonul rece, alimentaţia artificială 40-50% din copii peste 3 ani cu otită cronică au confirmată şi rinita alergică.

5. **Manifestările clinice şi diagnosticul diverselor forme clinice**[1-4]

Tabloul clinic diferă în funcţie de vârsta pacientului. Afecţiunea apare de obicei, în cursul evoluţiei unei infecţii acute de căi respiratorii superioare care durează de câteva zile.

Astfel, la nou-născut şi sugar simptomatologia este nespecifică. Otalgia se manifestă prin iritabilitate, agitaţie, ţipăt, modificarea apetitului (refuzul alimentaţiei) şi somnului. Ocazional copilul îşi duce mâna la ureche sau se freacă cu capul de pernă. Uneori se asociază simptome generale: febră, vărsături, scaune diareice sau stare toxică, semne meningeale, convulsii. La copilul mai mare tabloul clinic se caracterizează prin

febră, otalgie şi hipoacuzie. Otalgia în absenţa febrei şi hipoacuzie poate să apară la copii mari cu otită externă, la cei cu abces dentar, afecţiuni ale articulaţiei temporomandibulare etc.

Orice sugar sau copil mic febril, fără un focar infecţios evident, trebuie evaluat pentru a identifica o infecţie acută localizată la nivelul urechii medii.

În caz de supuraţie, otalgia este marcată şi progresivă atât timp cât timpanul este neperforat, şi se ameliorează spectaculos, odată cu exteriorizarea supuraţiei otice, prin perforare spontană sau terapeutică a timpanului, paralel cu scăderea febrei.

Forme clinice. *Otita medie acută catarală (otita congestivă)* este consecinţa unei inflamaţii care apare secundar blocajului trompei lui Eustachio şi a presiunii negative din urechea medie care se obiectivează prin existenţa unui transsudat seros şi steril în urechea medie. De regulă, catarul obstructiv este consecinţa inflamaţiei mucoasei rinofaringelui.

Catarul produce o senzaţie de tensiune în ureche, hipoacuzie şi zgomote (pocnituri) în ureche în timpul înghiţirii (deglutiţiei) sau a mişcărilor mandibulei. Copilul este agitat din cauza durerii (otalgiei), are senzaţia de plenitudine, de presiune în ureche. Sensibilitatea otică este greu de evidenţiat, iar compresiunea dureroasă a tragusului (semnul Vacher) are doar valoare orientativă, nefiind concludent.

Otita medie acuta supurată. Simptomul principal este otalgia, care este violentă, pulsatilă şi exagerată de deglutiţie şi masticaţie. Copilul duce mâna spre ureche şi ţipă, căutând ca urechea afectată să fie spre pernă, deoarece căldura pernei calmează durerea. Tabloul clinic este completat de hipoacuzie, zgomote auriculare, uneori vertij, precum şi manifestări generale (febră înaltă, stare generală alterată, vărsături, diaree şi, uneori, meningism, convulsii).

Odată cu perforarea timpanului, durerea cedează şi febra scade, apărând ca principal simptom otoreea (care iniţial este sanguinolentă, ca apoi să devină purulentă). Adeseori, aceasta se confundă cu lichidul rezultat după spălarea urechii. Examenul otoscopic relevă modificările locale: timpan edematiat care bombează gaura de perforare (dacă s-a produs drenaj spontan sau timpanocenteză), iar timpanometria arată imobilitatea timpanului. Etiologia infecţiei şi răspunsul la terapia antiinfecţioasă se stabileşte prin însămânţarea aspiratului din urechea medie şi antibiogramă.

Dacă un copil prezintă 3 episoade de otită medie acută în decurs de 6 luni, afecţiunea se defineşte ca otită acută recurentă.

Otomastoidita sugarului reprezintă o inflamaţie a mucoasei urechii medii şi a cavităţilor osoase din stânga temporală, din osul temporal. Otomastoidita reprezintă practic o infecţie cu localizare la nivelul sistemului urechii medii şi a cavităţilor mastoidiene. Conformaţia anatomică particulară a urechii sugarului şi reactivitatea sa specială fac ca la această vârstă să fie afectat simultan întregul aparat otomastoidian, iar repercusiunile asupra organismului să fie mai grave.

Otomastoidita sugarului are două forme:

Forma manifestă apare la sugarii eutrofici care nu au fost în prealabil trataţi cu antibiotice. Debutul bolii este brusc, cu febră mare, simptome auriculare şi manifestări generale intense (agitaţie, convulsii, meningism, diaree, vărsături). După perforarea timpanului, simptomele cedează şi – de multe ori – vindecarea poate fi spontană. Alteori, sim-ptomele nu cedează, ceea ce arată că antrita există, şi ea continuă să evolueze.

Otomastoidita latentă (otita latentă, antrita latentă) apare mai ales la malnutriţi, prematuri, copii cu deficite imune şi alte handicapuri, sau la eutroficii supuşi unei antibioterapii necorespunzătoare, care nu a putut rezolva singură focarul, mascându-i doar simptomele.

Debutul este insidios, la cca 2 - 3 săptămâni de la o infecţie rinofaringiană; prezentându-se cu simptomele unei boli generale: febră (la unii afebrilitate), facies toxic, paliditate, stare generală alterată, predominând fie agitaţia, fie somnolenţa, torpoare, diaree, vărsături şi semne de deshidratare. Acest sindrom neuro-toxic, cu simptomatologie nervoasă, digestivă şi deshidratare, contrastează cu sărăcia simptomelor obiective otice (acestea trebuie "căutate" cu atenţie şi în repetate rânduri).

6. **Investigaţii**

Otoscopia constă în examinarea timpanului cu ajutorul unui otoscop pneumatic. În mod normal, timpanul are o culoare gri-perlată, cu un aspect uşor concav şi este translucid/străveziu. La nivelul timpanului se pot observa o serie de modificări patologice:

- OM congestivă: congestive izolată a timpanului, pasageră (manifestare reactivă a unei infecţii respiratorii);
- OM acută: timpan intens congestionat, care bombează, uneori opac sau perforat, cu prezenţa de puroi; reflexul luminos al timpanului - diminuat sau absent;
- OM cu exsudat (seroasă): aspect translucid al timpanului, acumulare de lichid în urechea medie, uneori cu prezenţa vizibilă a unui nivel de lichid şi/sau bule de aer hidro-aeric; alteori timpanul este retractat.

Timpanometria se utilizează:

- pentru confirmarea diagnosticului în unele cazuri (cazuri atipice, cu o simptomatologie săracă sau când otoscopia nu este concludentă) şi pentru a evita diagnosticul excesiv de OMA (de ex. în prezenţa timpanului hiperemic de cauză febrilă);
- pentru urmărirea evoluţiei otitei medii acute (facilitează diferenţierea OMA vindecată rapid şi complet de OM în care exsudatul persistă, chiar asimptomatic, situaţie în care pacientul trebuie reexaminat).

7. **Diagnostic pozitiv**

Anamneza, tabloul clinic descris la care se asociază examenul ORL reprezintă elementele esenţiale în stabilirea diagnosticului pozitiv.

8. **Complicaţiile**[1-3] care apar în evoluţia unei otite se pot clasifica astfel:

Complicaţii intratemporale: perforarea extinsă a membranei timpanului, paralizia nervului facial, labirintita acută, mastoidita acută sau cronică, colesteatom, otomastoidită, otită medie supurată cronică etc.

Complicaţii intracraniene: meningită acută, encefalită acută, abces cerebral, abces subdural sau supradural, tromboza sau tromboflebita sinusului lateral şi sigmoid, hidrocefalia.

Complicaţii sistemice: Bacteriemie/septicemie, artrită septică.

Orice copil cu otită medie acută trebuie suspectat de a avea complicaţii supurative intracraniene, în prezenţa următoarelor semne clinice: cefalee persistent, letargie, iritabilitate, modificări de personalitate, otalgie severă, febră persistentă sau recurentă, greţuri sau vărsături.

În unele situaţii, pot să apară sechele pe termen lung: hipoacuzie, pierderea auzului, întârzierea vorbirii/limbajului, abilităţi scăzute de socializare, perforarea cronică a timpanului.

9. **Tratament**

Abordarea terapeutică diferă în funcţie de forma clinică de prezentare şi de vârsta pacientului. Astfel:

În otita medie catarală tratamentul constă din tratarea disfuncţiei tubare (mai frecvent produsă de rinofaringite şi adenoidite). În cazurile cu otalgie uşoară/moderată se pot recomanda analgezice (acetaminofen, ibuprofen).

În otita medie acută supurată, în conformitate cu ghidurile existente se recomandă iniţierea antibioterapiei. Amoxicilina per os este antibioticul de primă intenţie dacă pacientul nu a primit amoxicilină în ultimele 30 de zile. La copiii care au beneficiat de tratament cu amoxicilină în ultimele 30 de zile sau la cei care se doreşte şi acoperirea *H. influenzae* şi *M. catarrhalis*, *B. lactamazo* + , se va iniţia tratament cu amoxicilină/clavulanat per os.

Ca alternativă, în cazurile cu evoluţie severă, complicate, se pot folosi cefalosporine de generaţia II, III (cefdinir, cefuroxim, cefpodoxim, ceftriaxon etc.).

Macrolidele (eritromicina, azitromicina, claritromicina) au eficacitate limitată asupra *Streptococcus pneumoniae* şi *Haemophilus influenzae.* Clindamicina este ineficientă asupra *H. influenzae* şi se poate folosi singură doar în cazurile suspecte de *S. pneumonie* rezistent la penicilină.

Principii terapeutice în abordarea copilului cu otită medie conform recomandărilor Centrului de Control al Bolilor (CDC) şi AAP:

1. Clasificarea corectă ca OMA sau OME (otita medie cu exsudat). Se vor trata doar copiii cu OMA dovedită.

2. Un diagnostic sigur de OMA întruneşte următoarele 3 criterii: istoric cu debut acut al semnelor şi simptomelor; prezenţa de exsudat la nivelul urechii medii; semne şi simptome ale inflamaţiei urechii medii.

3. Conduita terapeutică va ţine cont de vîrsta copilului şi forma de boală (tabelul 30.2) precum şi de afectarea uni- sau bilaterală (tabelul 2):

Tabelul 30.2. Criterii pentru tratamentul antibiotic sau monitorizarea copiilor cu OMA[3]

Vârsta	Diagnostic sigur	Diagnostic incert/nesigur
<6 luni	antibioterapie	antibioterapie
6 luni - 2 ani	antibioterapie	antibioterapie în caz de boală severă; monitorizare/observare în caz de boală uşoară/moderată*
>2 ani	antibioterapie în caz de boală severă; monitorizare/observare în caz de boală uşoară/moderată*	observare/monitorizare

* Dacă se va recomanda antibioterapie, atunci amoxicilina va fi de primă intenţie.

4. Nu se recomandă antibioterapie ca şi terapie de primă intenţie în otita medie cu exsudat. Tratamentul se recomandă dacă există exsudat bilateral care persistă 3 luni.

Tabelul 30.3. Recomandări privind managementul inițial al copilului cu OMA necomplicată[3]

	6 luni - 2 ani	≥2 ani
OMA cu otoree	antibioterapie	antibioterapie
OMA uni-/bilaterală cu simptome severe	antibioterapie	antibioterapie
OMA unilaterală fără otoree	antibioterapie	antibioterapie sau observare
OMA bilaterală fără otoree	antibioterapie sau observare suplimentară	antibioterapie sau observare suplimentară

În funcție de evoluția sub tratamentul inițial se va decide conduita terapeutică ulterioară (tabelul 30.4).

Tabelul 30.4. Tratamentul antibiotic la pacienții cu OMA cu antibioterapie inițială sau care au evoluat nefavorabil

	Temperatura >39°C și/sau otalgie severă	
	NU	DA
La diagnostic pentru pacienții tratați inițial cu antibiotic	amoxicilină 80–90 mg/kg/zi	amoxicilină/clavulanat: 90 mg/kg/zi (amoxicilină) cu 6,4 mg/kg/zi de clavulanat
	Alergie la penicilină: cefdinir, cefuroxim, cefpodoxim, azitromicină, claritromicină	*Alergie la penicilină:* ceftriaxon 3 zile
Evolutie nefavorabilă după 48-72 ore a pacienților evaluați	Amoxicilină	Amoxicilină-clavulanat
	Alergie la penicilină: cefdinir, cefuroxim, cefpodoxim, azitromicină, claritromicină	*Alergie la penicilină:* ceftriaxon 1 sau 3 zile
Evoluție nefavorabilă dupa 48-72 de ore a pacienților cu tratament antibiotic de la început	Amoxicilină/clavulanat	ceftriaxon 3 zile
	Alergie la penicilină: ceftriaxon 3 zile; clindamicină +/- cefalosporină generația III	*Alergie la penicilină:* În caz de eșec la al II-lea antibiotic: clindamicină + cefalosporină de generația III Timpanocenteză Reevaluare ORL

Aproximativ 83-87% din tulpinile de *S. pneumoniae* (pneumococ) sunt sensibile la dozele de 80-90 mg/kg/zi de amoxicilină[3]. Studiile epidemiologice efectuate au demonstrat o creștere a rezistenței tulpinilor de pneumococ la trimetoprim/sulfamethoxazol și eritromicina-sulfisoxazol[4].

În caz de evoluție nefavorabilă sub tratament cu amoxicilină se va indica reevaluare ORL și inițierea tratamentului cu clindamicină +/- un antibiotic care să acopere *H influenzae* nontipabil și *M. catarrhalis* (cefdinir, cefixim, cefuroxim etc.). La cazurile dovedite cu *S. pneumoniae* multidrog rezistent (serotipul 19A) inclusiv la clindamicină se poate folosi levofloxacin sau linezolid[3].

Dozele de antibiotice recomandate:

Amoxicilină:

>3 luni și <40 kg: 80-90 mg/kg/zi PO în 2 prize;

>40 kg: 500 mg PO la 12 ore sau 250 mg PO la 8 ore.

BCU MEDICINA UNIVERSITARA LIBRARY

Amoxicilină/clavulanat: *S. pneumoniae, H. influenzae nontipabil, M. catarrhalis*
<40 kg: 80-90 mg/kg/zi PO în 2 prize, 10 zile (5-7 zile la copii >6 ani cu formă uşoară/moderată);
40 kg: doză adult.
Cefixime (cefalosporină generaţia III)
6 luni-12 ani (50 kg): 8 mg/kg/zi PO într-o singură priză/zi, sau 4 mg/kg la 12 ore;
>12 ani: ca şi la adulţi 400 mg PO/zi sau divizat în 2 prize.
Cefuroxim (cefalosporină gen 2)
3 luni-12 ani: 30 mg/kg PO în 2 prize pentru 10 zile; maxim 1000 mg/zi
>12 ani: administrat ca şi la adulţi: 250 mg PO la 12 ore 10 zile
Azitromicină:
≥6 luni: 30 mg/kg PO în doză unică sau 10 mg/kg PO 1 priză/zi timp de 3 zile sau 10 mg/kg 1 mg priză ziua 1, urmată de doza de 5 mg/kg ziua 2-5
Claritromicină: 15 mg/kg/zi PO în 2 prize pentru 10 zile
Ceftriaxon (cefalosporină generaţia III)
<12 ani: 50 mg/kg IM în 1-2 prize, a nu se depăşi 1 g
>12 ani: ca la adulţi 1-2 g IV/IM într-o singură priză sau divizat în 2 prize
Cefdinir (cefalosporină generaţia III): în OMA cauzată de *Haemophilus influenzae* (incluzând tulpinile producătoare de β-lactamază), *Streptococcus pneumoniae* (doar tulpinile sensibile la penicilină), *Moraxella catarrhalis* (incluzând tulpinile producătoare de β-lactamază):
6 luni-12 ani: 14 mg/kg PO în 1-2 prize/zi timp de 10 zile
Cefpodoxim (cefalosporină gen 3): 10 mg/kg/zi în 2 prize
Clindamicină: 30-40 mg/kg/zi în 3 doze

a. Durata tratamentului

- La copii <2 ani şi la cei cu simptome severe: 10 zile
- Copii 2-5 ani cu simptome uşoare/moderate de OMA: 7 zile
- Copii 6 ani cu simptome uşoare/moderate de OMA: 5-7 zile

b. Monitorizarea pacientului cu OMA

Se recomandă reevaluarea periodică a copiilor de vârstă mică cu OMA, cu simptome severe sau a cazurilor de OMA recurentă. Persistenţa unui exsudat la nivelul urechii medii este obişnuită şi se decelează prin otoscopie pneumatică după dispariţia simptomelor.

La 2 săptămâni de la iniţierea terapiei antibiotice, aproximativ 60-70% din copii au exsudat prezent la nivelul urechii medii. După o lună de la iniţierea terapiei procentul se reduce la 40%, iar după 3 la 10-25%. Prezenţa exsudatului în urechea medie fără simptome (otita medie exsudativă), necesită monitorizare sistematică, nu antibioterapie.

Reevaluând datele din literatură şi eficacitatea antibioprofilaxiei copiilor cu exsudat la nivelul urechii medii timp îndelungat şi a episoadelor de OMA nu s-a observat o ameliorare, motiv pentru care nu se mai recomandă această profilaxie. De asemenea, nu se recomandă antibioterapie profilactică.

10. **Profilaxie**

Profilaxia otitelor este complexă, vizând măsuri educative (cum să sufle nasul corect, întotdeauna numai o nară), tratarea corectă a infecţiilor rinofaringiene, combaterea factorilor favorizanţi ai otitelor.

Strategiile recomandate pentru a preveni OMA recomandă:

1. Evitarea factorilor favorizanţi astfel:
   - alimentaţia naturală
   - evitarea alimentării în poziţie culcată a copilului
   - limitarea expunerii la fum de ţigară
   - evitarea locurilor aglomerate, a spaţiilor închise şi neventilate, precum şi evitarea contactului cu persoane bolnave
   - tratamentul corect al oricăror infecţii respiratorii superioare.
2. Vaccinarea împotriva *Streptococului pneumoniae* şi împotriva *H. influenzae*, doi dintre cei mai frecvenţi germeni implicaţi în apariţia otitelor.

Bibliografie

1. Muntean I., Mărginean O. Infecţii ale căilor respiratorii superioare. În: Ciofu E., Ciofu C. (sub red.). Tratat de Pediatrie. Ediţia 1, Edit. Medicală, Bucureşti 2001; p. 206-220.
2. Ciofu E. Ciofu C. Pneumologie. În: Esenţialul în pediatrie, ediţia a 2-a, Edit. Medicală Amaltea 2002; p. 166-256.
3. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA et al. The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2013 Mar;131(3):e964-99. doi: 10.1542/peds.2012-3488. Epub 2013 Feb 25.
4. Kerschner JE. Otitis media in Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition, Ed Saunders Elsevier 2007;chapter 632, p.2199-2213.
5. Leibovitz E. Piglansky L. Raiz S. Press J. Leiberman A. Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs. three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. 2000 Nov;19(11):1040-1045.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

31. NUTRIŢIA ŞI ALIMENTAŢIA. BOLILE CARENŢIALE

31.1. PRINCIPII GENERALE DE NUTRIŢIE ŞI ALIMENTAŢIE

Marioara Boia

Nutriţia reprezintă utilizarea optimă a principiilor nutritive din raţia alimentară astfel încât organismul copilului să aibă o creştere somatică (staturală, ponderală) şi cerebrală normale. Nevoile nutritive variază în funcţie de vârstă, sex, constituţia genetică, rata creşterii diferitelor ţesuturi, stadiul maturării, structura corporală, activitatea fizică şi mediul ambiant.

Nevoile energetice la sugar şi copil se calculează în funcţie de: consumul caloric pe grupe de vârstă, ţinându-se cont de greutatea ideală, compoziţia corpului, mediul înconjurător, procesul de creştere şi activitatea fizică. Nevoile calorice reprezintă corespondentul cheltuielilor zilnice de energie, în primul an de viaţă fiind cuprins între 90-120 kcal/kg/zi[1]. Limita maximă admisă la nou-născut este de 165-180 kcal/kg/zi[2].

Necesarul de lichide porneşte de la cantităţi de 100–140 ml/kg în perioada de nou-născut şi se ajunge la aproximativ 180 ml/kg la vârsta de o lună. În perioada de sugar, necesarul hidric scade progresiv până la 120 ml/kg la un an, 100 ml/kg la 3 ani[2]. Calculul raţiei hidrice depinde pe lângă vârstă şi de conţinutul caloric al alimentelor (aproximativ 12 ml apă pentru fiecare 100 kcal), de pierderile zilnice şi de compoziţia regimului alimentar. Pierderile zilnice sunt: perspiraţie insensibilă 63-66%, urină 17–23%, materii fecale 3-15%.

Necesarul de proteine este diferit în funcţie de vârstă şi de tipul de alimentaţie: 1,8-2 g/kg/zi între 0-6 luni şi alimentaţie naturală, 3-3,5 g/kg/zi între 0-6 luni şi alimentaţie artificială; 2-2,2 g/kg/zi dupa 6 luni; 23 g/zi între 1-3 ani; 30 g/zi între 4-6 ani; 34 g/zi între 7-10 ani; 50 g/zi la adolescenţi[2, 3].

Necesarul de lipide variază în funcţie de vârstă. Nou-născuţii la termen şi cu greutate normală absorb lipidele din laptele uman în proporţie de 95-98%, iar din laptele de vacă 85-90%[4]. La prematuri absorbţia este în proporţie de 75% din laptele uman şi 60% din laptele de vacă[5]. Raţia alimentară echilibrată în principii nutritive trebuie să conţină *trigliceride* (98%) şi acizii graşi esenţiali (*acidul linoleic, acidul linolenic* şi *acidul arahidonic*). Necesarul de lipide din alimentaţie diferă în funcţie de vârstă: 3-6 g/kg/zi la sugar; 4-4,5 g/kg/zi între 1-3 ani; 2 g/kg/zi după această vârstă[5]. Aportul minim de lipide este de 1,5 g/kg/zi şi reprezintă 35-40% din totalul raţiei calorice[6].

Necesarul de glucide este de 12 g/kg/zi la sugar şi copilul mic şi 10 g/kg/zi după vârsta de 3 ani şi reprezintă aproximativ 40-50% din valoarea calorică.[7] Aportul alimentar în primul trimestru de viaţă este reprezentat în special de *lactoza* din lapte.

Necesarul de electroliţi şi oligoelemente. Raţia alinentară optimă trebuie să conţină electroliţi şi oligoelemente în proporţie optimă creşterii: sodiu (2-5 mmol/kg pentru nou-născut şi 0,7 mmol/kg la adult[4]; *potasiul* (de 1-2 g sau 1,5 mEq/kg/zi) *calciul* (180-*200* mg/zi în primele 4 luni, scade cu 70 mg/zi între 3-4 ani, apoi creşte la pubertate până la 380-400 mg/zi)[2]. Se recomandă un *aport de magneziu* de 60 mg/zi pentru sugar, care va creşte la 300-400 mg/zi la adolescent[5].

Fierul este constituentul principal al hemoglobinei şi mioglobinei. *Necesarul de Fe* în primele 5 luni de viaţă este de 6 mg/zi şi 10 mg/zi până la vârsta de 1 an. La prematuri se recomandă un aport zilnic de 2 mg/zi şi începând cu vârsta de 2 luni. Laptele matern are un conţinut scăzut de Fe, dar cu o absorbţie de 40% datorită prezenţei lactazei, lactoferinei, acidului ascorbic şi a cantităţii relativ scăzute de cazeină[6].

Alimentaţia naturală este alimentaţia cu lapte matern a nou-născutului şi sugarului în primele 6 luni de viaţă. Laptele uman este perfect adaptat nevoilor nutritive ale sugarului, este un aliment cu o mai mare valoare biologică, conţinând enzime, anticorpi, vitamine şi săruri minerale. Este binecunoscut rolul alimentaţiei naturale în creşterea şi dezvoltarea postnatală prin asigurarea unei raţii echilibrate în principii nutritive necesare unei creşteri somatice şi cerebrale corecte. În plus, este adaptat la nevoile sugarului, oferă protecţie antiinfecţioasă şi antialergică, consolidează legătura afectivă între mamă şi copil[8], are o acţiune anticarcinomatoasă (previne apariţia cancerului de sân la femeia care alăptează), are un rol protector faţă de enterocolita necrozantă, asigură un transfer pasiv de anticorpi de la mamă la copil, asigură cea mai bună profilaxie pentru prevenirea distrofiei, obezităţii infantile, hipocalcemiei (tetanie), infecţii, diabet zaharat. Laptele de mamă conţine modulatori ai creşterii[9] (factori de creştere epidermali şi factori de creştere a nervilor). Flora intestinală a sugarului alimentat natural conţine *bacilus bifidus*, bacterie care produce acid lactic şi acid acetic, acizi cu ajutorul cărora scade pH-ul scaunelor. Această floră specifică creşte rezistenţa la infecţii şi inhibă dezvoltarea *E. coli, Schigella.*

Compoziţia laptelui uman depinde de stadiul lactaţiei, naşterea prematură, vârsta mamei, începutul sau sfârşitul unui supt, necesarul de lapte al sugarului respectiv, factorii individuali materni.

Colostrul se secretă în primele 5 zile după naştere, în cantitate de 10-100 ml/zi, este mai bogat în vitamine liposolubile şi imunoglobuline, având o valoare calorică de 520-570 cal/l.

Laptele de tranziţie se secretă între ziua 6-10 şi are o compoziţie în permanentă modificare biochimică şi imunologică. Laptele uman matur are o compoziţie constantă pe tot parcursul perioadei de lactaţie, cu variaţii moderate, valorile principiilor nutritive fiind proteine 9 g/l, glucide 70 g/l, lipide 40 g/l, săruri minerale 2,5 g/l (sarcina osmotică este de sub 80 mOsm/l) şi o valoare calorică de 690 cal/l[12]. Valoarea biologică crescută este datorată conţinutului în vitamine şi enzime[10] cu rol atât în digestie, cât şi în apărarea antiinfecţioasă *(lizozimul, lipazele, antitripsina, alfa-amilaza, galactoziltransferaza, lactoperoxidaza, ribonucleazele)* şi datorită modulatorilor de creştere: *factorul de creştere epidermic, factorul de creştere nervoasă, factorii de creştere însulin-like (IGF-1), factorul de stimulare a limfocitelor B, sulfhidroxilaza, taurina, factorul bifidum*[11].

Stabilirea raţiei alimentare în alimentaţia naturală. În alimentaţia naturală nu există reguli absolute de stabilire a raţiei alimentare. În ultimul timp se acceptă tot mai mult schemele "liberale" de alimentaţie, aşa-zisa alimentaţie "la cerere". Se recomandă ca nou-născutul să fie pus la sân în primele 3-6 ore de viaţă[12]. Cel mai bun criteriu al unei alimentaţii corecte îl reprezintă curba ponderală, care trebuie să se menţină constant ascendentă[13], cu un spor zilnic ponderal de 20–30 g. În general această creştere se realizează cu un aport optim de 100 kcal/kg, la un nou-născut la termen alimentat natural şi corect.

Alimentaţia artificială. Reprezintă alimentaţia sugarului în primele 4-6 luni de viaţă cu preparate de lapte praf. Formulele de lapte sunt produse industriale de lapte, obţinute din laptele de vacă prin modificări ale compoziţiei în scopul apropierii compoziţiei de cea a laptelui de mamă. În practica medicală pediatrică se utilizează formule cu o compoziţie care diferă în funcţie de vârsta sugarilor şi copiilor.

Formulele pentru prematuri sunt adaptate particularităţilor morfo-funcţionale ale aparatului digestiv imatur, ritmului particular de creştere al acestei categorii de nou-născuţi. Aceste formule sunt îmbogăţite caloric 20-24 kcal/30 ml, conţin proteine în cantitate mai mare 1,8-2,4 g/100 ml, sunt emulsionate ceea ce simplifică procesele de digestie şi absorbţie[2]. Cantitatea de lactoză este redusă la 50%, fapt ce compensează intoleranţa parţială la lactoză a nou-născutului prematur. Adaosul de lipide emulsionate (50% trigliceride cu lanţ mediu) compensează insuficienţa secreţiei biliare şi secreţia scazută de lipază pancreatică[14].

Fortifianţi de lapte matern HMF (human milk fortifiers) reprezintă un concentrat de substanţe nutritive, săruri minerale şi vitamine folosite doar la copiii alimentaţi natural, cu greutate la naştere mai mică de 1800 g[15]. Au conţinutul îmbogăţit cu hidrocarbonaţi cu moleculă simplă, uşor absorbabili (creşte valoarea calorică)[16], cu calciu (oferă o mineralizare bună) şi vitamine, în special vit. D. În condiţii cu totul speciale (curbe ponderale staţionare sau descendente, carenţe nutriţionale marcate) se pot adăuga şi în formulele speciale de lapte praf, însă cu prudenţă deoarece poate să apară o creştere a sarcinii osmotice şi o modificare a tranzitului intestinal[7].

Formule de start pentru sugari sunt formule de lapte special concepute pentru a acoperi nevoile energetice ale sugarului (67-72 kcal/100 ml). Sursa de proteină este laptele de vacă cu compoziţie apropiată de cea a laptelui de mamă şi anume: proteinele 14-18 g/l, glucidele 65-83 g/l, lipidele 32 g/l[3]. Sărurile minerale sunt reduse, ceea ce asigură o osmolaritate mică (sub 400 mOsm/l). Conţinutul maxim de sodiu recomandat este de 12 mEq/100 ml, iar suma ionilor Na^+, K^+ şi Cl^- nu trebuie să depăşească 50 mEq/100 ml pentru păstrarea echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic. Catitatea de calciu este de 70-80 mg/dl, iar raportul Ca/P este menţinut la valori de 1,2-2,2, asemănător cu cel din laptele matern. Formulele de lapte sunt produse îmbogăţite cu vitamine şi oligoelemente: Fe: 12 mg/l (în unele preparate) cu scopul de a preveni anemia hipocroma; Zn: 0,2 mg/100 ml, Cu: 20 mg/100 ml.

Formule de continuare au ca sursă de proteină laptele de vacă şi sunt recomandate sugarilor cu vârstă mai mare de 4-6 luni, în paralel cu alimentaţia diversificată. Aceste formule se pot folosi până la vârsta de 1 an. Se caracterizează prin valoare calorică cuprinsă între 60-85 cal/100 ml, proteine în cantitate de 2-3,3 g/100 ml, lipidele 2-4 g/100 ml, glucidele 6,5-8,6 g/100 ml, cu un raport Ca/P de 1,2-1,5. Unele preparate au conţinutul îmbogăţit cu Fe: 0,6-0,9 mg/100 ml[2].

Formule dietetice pentru alimentaţia sugarilor sunt special concepute pentru tratamentul dietetic al unor afecţiuni de cauză digestivă, în special boala diareică acută. După sursa de proteine, produsele dietetice pot fi clasificate în trei categorii:

1. *Produse dietetice care au la bază proteinele din lapte:* sunt indicate la nounăscutul şi sugarul care prezintă intoleranţă la lactoză congenitală sau secundară unei infecţii digestive. Sursa de glucide este reprezentată de polimeri de glucoză, glucoză, dextrinmaltoză sau amidon. Lipidele sunt de origine vegetală sau mixtă, sunt bogate în acizi graşi polinesaturaţi şi în trigliceride cu lanţ mediu, care se absorb uşor fără intervenţie enzimatică[2].

2. *Formule din soia:* sunt produse care conţin exclusiv lipide vegetale. În aceste produse nu există lactoză. Sunt indicate în intoleranţele la lactoză şi în galactozemii[2, 17]. Aceste formule trebuie evitate în tratamentul dietetic al prematurilor, în fibroza chistică şi la sugarii sub 6 luni care prezintă un teren alergic (dezvoltă concomitent alergie la proteinele din laptele de vacă şi laptele de soia).

3. *Formule hipoalergice:* sunt produse dietetice profund modificate, uşor digerabile şi absorbabile. Sursa de proteină este cazeina hidrozilată enzimatic; sursele de glucide sunt polimerii de glucoză, iar cele de lipide trigliceridele cu lanţ mediu[4]. Sunt indicate în intoleranţa secundară la lactoză, sindroamele de malabsorbţie, sindrom de intestin scurt, fibroză chistică, în tratamentul alergiilor la proteinele din laptele de vacă[2].

Diversificarea alimentaţiei sugarului reprezintă introducerea progresivă de alimente solide şi semisolide în alimentaţia sugarului cu vârsta de peste 4-6 luni în scopul apropierii alimentaţiei acestuia de cea a adultului. Pentru a asigura o creştere staturoponderală adecvată, diversificarea trebuie să se respecte nişte principii generale şi anume: dieta trebuie să fie echilibrată, introducerea unui aliment nou se va face numai la sugarul sănătos, introducerea fiecărui aliment se va face pe progresiv, şi selectiv. Alegerea primului aliment de diversificare se individualizează în funcţie de particularităţile de dezvoltare ale sugarului. Valoarea calorică a alimentului nou trebuie să fie de aproximativ 65 kcal/100 g[4]. Pentru a nu stimula obişnuinţa pentru gustul dulce, polizaharidele (amidonul) au prioritate faţă de zahăr. Cel mai bun criteriu pentru aprecierea succesului în diversificarea alimentaţiei sugarului este urmărirea curbelor individuale de creştere şi dezvoltare şi încadrarea lor în "canalele" de normalitate.

Există controverse în privinţa momentului optim al începerii diversificării. Diversificarea precoce (2,5-3 luni) nu prezintă nici un avantaj, favorizând apariţia alergiilor alimentare şi a colonului iritabil. Criticile la adresa diversificării precoce au următoarele argumente: mucoasa intestinală a sugarului mic este permeabilă pentru unele antigene (proteine, polipeptide), fiind posibilă apariţia unor reacţii alergice, supraalimentaţia stimulează multiplicarea adipocitelor şi obezitatea, proteinele vegetale au valoare biologică mai mică decât cele din lapte, introducerea precoce a făinosului (glutenului) poate duce la apariţia celiachiei[7].

Momentul optim al începerii diversificării se situează în limitele vârstei de 4-6 luni (opinia majorităţii pediatrilor, acceptată de OMS). Sunt citate în literatura de specialitate avantajele diversificării la această vârstă: favorizează dezvoltarea structurilor orale necesare masticaţiei, se accelerează creşterea atât în greutate cât şi în lungime datorită îmbogăţirii raţiei alimentare cu vitamine, oligoelemente, săruri minerale şi fibre alimentare[5].

Alegerea momentului diversificării este deosebit de importantă, acesta fiind diferit în funcţie de laptele primit anterior de sugar, astfel:

- La 6 luni pentru un sugar alimentat la sân sau cu o formulă de lapte adaptată şi vitaminizată;
- La 4-4,5 luni pentru un sugar alimentat cu lapte praf convenţional sau lapte de vacă.

Alimentaţia copilului mic după vârsta de un an trbuie să ţină cont pe de o parte de particularităţile morfo-funcţionale specifice categoriei de vârstă[10], iar pe de altă parte de activitatea fizică şi intelectuală diferită şi specifică.

În **perioada 1-2 ani**, nevoile nutritive şi energetice sunt crescute datorită ritmului sporit de creştere şi activităţii motorii. Raţia alimentară se stabileşte după următorii parametri: necesarul caloric 90 kcal/kg corp/zi, necesarul hidric 90-100 ml/kg/zi, necesarul de proteine 2 g/kg/zi, necesarul de lipide 4-5 g/kg/zi şi necesarul de glucide 12 g/kg/zi. Raţia calorică va fi acoperită proporţional, astfel 15% de proteine, 35% de lipide, 50% de glucide[7].

Alimentaţia preşcolarului se aseamănă cu a adultului. Nevoile nutritive sunt mari, mai ales datorită activităţii motorii intense. Necesarul caloric este de 80 kcal/kg/zi, din care proteinele vor asigura 15-18%, lipidele 25-30%, iar glucidele 55-60%. Necesarul hidric este de 80 ml/kg/zi. Necesarul de proteine este de 2 g/kg/zi. Acesta este asigurat în proporţie de 2/3 de proteine de origine animală şi 1/3 de proteine vegetale. Sursele de proteine sunt: laptele, în cantitate de 500-600 ml/zi; carnea de pasăre, vită, peşte, ou care se pot administra în cantitate de 75 g/zi. Necesarul de lipide este de 2-3 g/kg/zi, se poate asigura din produse precum unt, smântână, margarină şi uleiuri vegetale. Necesarul de glucide este de 10 g/kg/zi, se acoperă prin pâine şi produse de panificaţie, câte 150 g/zi, paste făinoase, prăjituri, fructe şi legume[7].

Alimentaţia şcolarului

Nevoile energetice şi nutritive la vârsta de 6-12 ani sunt destinate cu precădere pentru activitatea fizică, intelectuală şi maturarea sexuală. Aportul energetic necesar este cuprins între 50-60 kcal/kg/zi, din care 15% trebuie să fie asigurat de proteine, 30% de lipide şi 55% de glucide. Necesarul hidric este de 80 ml/kg/zi. Nevoile de proteine sunt de 2 g/kg/zi, vor fi asigurate în proporţie de 50-60% de alimente de origine animală. Sursele de proteine provin din: lapte de vacă 400 ml/zi, carne 100-150 g/zi, brânzeturi 30-50 g/zi, 1 ou la 2 zile şi proteine de origine vegetală. Raţia de lipide este de 1,5-2 g/kg/zi[3]. Necesarul de glucide este de 8 g/kg/zi, va fi furnizat de: pâine, paste făinoase, orez, cartofi, fructe, legume, produse de patiserie şi zaharoase.

Bibliografie

1. Alistair G.S. Philip Neonatology: a practical guide; W.B. Saunders Company, Edn. 1996; 5. p.19-36.
2. Ciofu E.P., Ciofu C. Nutriţie şi alimentaţie. Pediatrie; Editura Medicală, Bucureşti, 2001; 3; p.87 - 114.
3. William C. Heird Nutritional needs. In: Behrman E.R., Kliegman R.M., Jenson H.B., Santon B; Nelson Textbook of Pediatrics, Eighteenth Edition; Elsevier, 2007:18; pp. 209-214.

UMF IAŞI LIBRARY

4. Ilie C. Aparatul digestiv la nou-născut. În: Neonatologie ghid practic; Editura Mirton, Timişoara, 2007;6.p.125–129.
5. Botiu V., Ilie C., Boia M. Manual de puericultura şi neonatologie, Lito U.M.F.T., 3; 2002; p.40-45.
6. Burdette H, Zemel B: General aspects of Childhood nutriţion. In: B. Koletzko, P. Cooper – Pediatric nutrition in practice; Basel, Karger 2008, 4-5.p.21–70.
7. Ciofu E., Ciofu C. Nutriţie şi alimentaţie. Principii de nutriţie la sugar şi copil; Esenţialul in pediatrie; Editura Medicală Amaltea, 1997;2.p.23-48.
8. Neville M. Regulation of mamary development and lactation. In: Neville M. Neifert M. (eds): Lactation: Physiology, Nutrition and Breastfeeding. New York, Plenum Press 1983; p.118.
9. Huggins K. The Nursing Mother's Companion, revised. Ed. Boston: Harvard Common Press 1990. La Leche League International: The Womanly Art a/Breastfeeding. Interstate Printers and Publishing, Inc, 1981; 21.p.52–53.
10. Barnes D.N. Endocrine disorders; In: Roberton N.R.C.: Textbook of Neonatology. 2nd Edn., Churchill Livingstone 1992; 57.p.799-821.
11. Caesar P., Eggermont J.A.E., Volpe J.J.: Textbook of Neonatology. In: Roberton N.R.C.: Textbook of Neonatology. 2nd Edn., Churchill Livingstone 1992;126.p.1035-1043.
12. Ilie C. Probleme de bază ale asistenţei imediate şi precoce a nou-născutului. Neonatologie; Editura Balcanic, Timişoara 2002;3.p.22–24.
13. Kennell JH and Klaus, MH: Mother – infant bonding: Weighing the evidence; Developmental Review, volume 4; Elsevier 1984.p.275–282.
14. Levene M., Tudehope D., Thearle J. Essentials of Neonatal Medicine; Oxford Blackwell Scientific Publications 1987;11.p.85-86.
15. Reginald C. Tsang, Buford L. Nichols Nutrition during Infancy; Hanley and Belfus, Inc., Philadelphia 1988. ISBN 0-932883-09-5;29.p.264–265.
16. Guerrini P. Human milk fortifiers; Acta Paediatrica volume 83 september 1994; pp 37–39.
17. Coen R., Koffler H. *Primary Care of the Newborn*. Boston: Little, Brown & Co, 1987;9. p.123-127.

31.2. MALNUTRIŢIA

Marioara Boia

Definiţie

Malnutriţia sau distrofia reprezintă a tulburare nutriţională produsă prin lipsa de aport sau de asimilare a principiilor nutritive cu consecinţe negative asupra creşterii ponderale, staturale şi neurologice.

Incidenţă

Frecvenţa malnutriţiei variază, fiind diferită în funcţie de zonele geografice de la 0,2 până la 23,9% în diferite ţări din lume[1].

Etiopatogenie

În producerea malnutriţiei sunt implicaţi mai mulţi factori, unii cu rol determinant în producerea bolii, alţii doar cu rol de a favoriza apariţia bolii. Cauzele determinante cuprind: carenţele alimentare, bolile infecţioase acute şi cronice, malformaţiile congenitale. Cauzele favorizante sunt reprezentate de condiţiile nefavorabile de mediu, de îngrijire, terenul pe care se grefează boala (prematuritate, dismaturitate, gemelarita-

te, sarcini multiple, retard neuropsiho-motor, carenţe de vitamine, enzimopatii congenitale)[1, 2, 3].

1. Carenţe nutriţionale

1.1. *Deficitul cantitativ* alimentar este cea mai frecventă cauză şi cea mai benignă, cu consecinţe minime la distanţă dacă se intervine precoce. Din această categorie fac parte: hipogalactia maternă, aport insuficient de lapte praf, formulele de lapte necorespunzătoare pentru vârsta şi greutatea copilului, diluţii necorespunzătoare de lapte praf, regimuri alimentare restrictive, de lungă durată pentru diferite afecţiuni (alergii alimentare, colici abdominale etc.)[4, 5]. Toate aceste cauze de deficit cantitativ au la bază discordanţa dintre necesităţile calorice mari care ar trebui administrate copilului şi cele pe care acesta le primeşte.

Pe lângă cele menţionate, deficitul cantitativ alimentar mai poate să apară şi prin:

- carenţe alimentare produse de tulburări neurologice cum ar fi anorexia centrală, anorexia secundară unor boli cronice (fistula traheo-esofagiană operată, traheobronhomalacie etc.);
- tulburări de aport, consecinţa a tulburărilor de deglutiţie, a vărsăturilor recurente, regurgitaţiilor abundente, refluxului gloso-faringian;
- prin tulburari de absorbţie intestinală (atrofia mucoasei intestinale, sindrom de malabsorbţie, sindrom de intestin scurt).

1.2. *Deficitul calitativ* nutriţional. Deşi cantitatea de aliment corespunzător unei mese este suficientă, deficitul unor principii nutritive izolate, sau doar deficitul caloric, poate antrena tulburări grave nutriţionale. Modalităţile prin care poate sa apară un deficit calitativ sunt: diversificarea precoce sau tardivă în raport cu vârsta cronologică a sugarului, consumul excesiv de făinos, regimurile vegetariene, formulele de lapte neadecvate necesarului caloric şi nutriţional al sugarului, alimentaţia prelungită şi exclusivă a sugarului cu lapte de vacă (nediluat corespunzător), diete unilaterale (frecvent în unele ţări subdezvoltate) care determină carenţa de triptofan (consum doar de porumb), carenţa de lizină (consum doar de mei), carenţa de metionină (consum de manioc)[2]; aport crescut de proteine (carne).

2. Boli infecţioase acute şi cronice

Cauzele infecţioase de tulburări nutriţionale sunt frecvente în perioada copilăriei, dar mai ales la sugar. Toate afecţiunile infecţioase acute pot determina carenţe nutriţionale prin mecanisme diverse: apetit capricios sau absent în context de boală, refuzul alimentaţiei, tulburări de tranzit intestinal, tulburări de absorbţie intestinală scăderea capacităţii de fermentaţie a secreţiilor gastrice, creşterea metabolismului bazal (febra şi agitaţia cresc cu 15% metabolismul bazal)[1].

Rolul infecţiilor în producerea malnutriţiei este regăsit la 25% din cazurile de malnutriţie, comparativ cu 63% produse prin cauze alimentare şi numai 6% produse de afecţuni organice (Kerpel Fornius). Practic toată patologia infecţioasă poate fi implicată în tulburările de nutriţie ale sugarului în special, dar şi ale copilului. Cele mai frecvente îmbolnăviri sunt reprezentate de otita acută medie, otomastoidită, pneumonii, meningite, encefalite[6]. Un rol important în apariţia distrofiei îl joacă infecţiile parazitare. Acestea sunt extrem de frecvente in perioada copilăriei. Parazitozele determină un tablou clinic caracterizat prin inapetenţă, greaţă, vărsături, diaree, malabsorbţie.

3. Boli organice cronice

Sunt reprezentate de malformaţii congenitale, boli genetice (de metabolism, fibroză chistică etc.), afecţiuni neurologice cronice (paralizii cerebrale), boli cronice renale, hepatice, pulmonare.

Cele mai frecvente malformaţii sunt reprezentate de:

- malformaţii digestive (cheilognosopalatoschizis, stenoze esofagiene, atrezii duodenale, de intestin, atrezii de căi biliare, megacolon congenital)[7];
- malformaţii cardiace cianogene sau necianogene care prin hipoxia cronică determină tulburări de aport şi de asimilare a principiilor nutritive (micro-, macronutrienti, vitamine)[7, 8];
- malformaţii ale aparatului respirator (atrezie coanală, agenezia pulmonară, hipoplazie pulmonară)[1, 2].

4. Deficit de îngrijire

În această categorie sunt implicaţi factorii favorizanţi ai malnutriţiei care contribuie la menţinerea deficitelor nutriţionale prin următoarele mecanisme:

- Deficienţe de îngrijire (absenţa mamei, condiţii defavorabile de mediu, condiţii deficitare de igienă, condiţii deficitare de microclimat, carenţe afective - mai ales cea maternă, nerespectarea regulilor de alimentaţie; situaţii conflictuale copil-părinte).

Prematuritatea, gemelaritatea, sarcina multiplă, retardul de creştere intrauterină pot constitui factori favorizanţi ai distrofiei[9, 8].

Aprecierea stării de nutriţie

Se folosesc mai multe metode pentru aprecierea stării de nutriţie:

- metoda comparativă
- folosirea indicilor antropometrici
- alte metode

1. Metoda comparativă cuprinde curbele standard de creştere în greutate, ale taliei şi ale perimetrului cranian în funcţie de vârstă şi sex, valori medii ale unei populaţii standard, aprecierea datelor pe baza deviaţiilor standard sau percentilelor, înscrierea datelor pacienţilor pe aceste canale şi aprecierea datelor în funcţie de valorile standard.

2. Metoda indicilor antropometrici

În practica pediatrică curentă este cea mai folosită metodă de evaluare a creşterii datorită simplităţii de calcul şi accesului la date. Se utilizează mai mulţi indici antropometrici care au la bază greutatea, talia, valorile reale şi cele ideale pentru vârstă şi/sau talie.

2.1. *Indicele statural (IS)*

Reprezintă raportul dintre talia actuală a copilului şi talia medie standard a unui copil de acelaşi sex şi vârstă:

$$IS = \frac{\text{Lungimea actuală}}{\text{Lungimea ideală}}$$

În funcţie de indicele statural, distrofia se clasifică pe trei grade de severitate:

- Gradul I: 90-95%
- Gradul II: 85-90%
- Gradul III: <85%

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Afectarea taliei actuale cu valori de 85% din valoarea ideală apare atunci când greutatea este timp de 4 luni sub valoarea ideală pentru vârstă[1].

2.2. *Indicele ponderal (IP)*

Este indicele cel mai utilizat în practica medicală pediatrică.

Reprezintă raportul dintre greutatea actuală şi greutatea ideală pentru vârstă şi sex:

$$IP = \frac{\text{Greutatea actuală}}{\text{Greutatea ideală pentru vârstă}}$$

În funcţie de indicele ponderal se cunosc trei grade de distrofie:
- Gradul I: IP = 0,89-0,76
- Gradul II: IP = 0,75-0,61
- Gradul III: IP <0,60

Distrofia de gradul I corespunde unui deficit ponderal de 10-5% şi reprezintă 89-76% din greutatea ideală. Distrofia de gradul II corespunde unui deficit ponderal de 25-40% şi reprezintă un procent de 75-61% din greutatea ideală. Distrofia de gradul III corespunde unui deficit ponderal de peste 40% şi reprezintă mai puţin de 60% din greutatea ideală.

Este cea mai veche metodă de apreciere a malnutriţiei folosită încă de Gomet în 1956.

2.3. *Indicele nutriţional (IN)*

Datorită raportării sale la suprafaţa corporală şi metabolismul bazal, este cel mai fidel indicator de apreciere a distrofiei. Reprezintă raportul dintre greutatea actuală a copilului şi greutatea ideală pentru talie şi suprafaţa corporală pe care copilul o are.

Greutatea ideală pentru talie se calculează astfel: lungimea actuală (lungimea copilului la momentul examinării) se suprapune peste valoarea standard din tabele (percentila 50%) şi se identifică vârsta care corespunde pentru aceste valori, apoi se citeşte greutatea standard pentru această vârstă care reprezintă greutatea ideală a corpului.

$$IN = \frac{\text{Greutatea actuală}}{\text{Greutatea corespunzătoare taliei}}$$

Greutatea actuală se compară cu greutatea ideală a corpului şi se exprimă în procente.

În funcţie de IN distrofia se clasifică pe trei grade de severitate:
- Gradul I: 0,89-0,81 (89-81% din greutatea ideală)
- Gradul II: 0,80-0,71 (80-71% din greutatea ideală)
- Gradul III <70 (sub 70% din greutatea ideală)

Pentru aprecierea stării de nutriţie, indicatorii cei mai fideli sunt indicele nutriţional (IN) şi indicele statural (IS). Pornind de la gradul de aplicabilitate în practica medicală, de fidelitatea în aprecierea distrofiei, în literatura de specialitate (Waterlow, 1972) se menţionează că IS este deosebit de util în aprecierea distrofiei cronice în timp ce IN este indicator al distrofiei acute. Dacă ambii indicatori sunt scăzuţi

se poate afirma că la aportul cronic scăzut de alimente se adaugă deficite acute nutriţionale, în special reducerea aportului hidric şi reducerea aportului de hidrocarbonate[1, 2].

3. Alte criterii de apreciere a stării de nutriţie se folosesc mai rar deoarece se referă la perioade limitate de timp (sugar) sau la asocierea cu unele afecţiuni acute (stări de deshidratare). Din această categorie fac parte măsurarea circumferinţei braţului (reflectă rezervele protein-calorice care sunt relativ constante la copii cu vârste între 1 şi 5 ani), pliul cutanat tricipital, pliul cutanat subscapular.

Forme clinice de malnutriţie/distrofie

În funcţie de deficitul nutriţional, malnutriţia poate să îmbrace aspecte clinice diferite. În prezent sunt recunoscute 3 tipuri de malnutriţie: forme de malnutriţie în care există un deficit caloric şi proteic concomitent, forme în care există un deficit doar proteic şi forme mixte (care prezintă caracteristici de la primele două forme, dar combinate) (tabelul 31.1).

Tabelul 31.1. Forme clinice de malnutriţie protein-calorică

Criterii	Malnutriţie protein-calorică gr. I	Malnutriţie protein-calorică gr. II	Malnutriţie protein-calorică gr. III (atrepsie, marasm)
IP – IN - deficit ponderal	IP = 0,90-0,76 IN = 0,90-0,81 Deficit ponderal <25%	IP = 0,75-0,6 IN = 0,80-0,71 Deficit ponderal 25-40%	IP <0,6 IN <0,7 Deficit ponderal >40%
Talia	Normală	Normală	Scăzută
Curba ponderală	Staţionare	Descendentă în trepte	Descendentă continuu
Ţesut adipos	Diminuat pe abdomen şi torace	Dispare pe membre	Absenţa bulei Bichat
Tegumente	Normal colorate	Palide	Tulburări trofice: - piele sbârcită, cenuşie, "prea largă" - fese cu aspect de "pungă tabacică" - eritem fesier, escare
Aspect	Sugar slab	Sugar foarte slab (se văd coastele)	Faţa triunghiulară, şanţ nazogenian adânc, bărbia ascuţită, buze subţiri, frunte încreţită, privire vioaie în contrast cu starea generală, abdomen destins de volum "de batracian", uneori edeme
Activitate motorie şi neuropsihică	Normală	Hipotonie musculară Vioiciune parţial păstrată	Sugar apatic, hiporeactiv
Toleranţă digestivă	Normală sau uşor scăzută; apetit normal	Scăzută; apetit scăzut	Compromisă, apare diareea "de foame" sau infecţioasă
Rezistenţă la infecţii	Uşor scăzută	Scăzută	Prăbuşită

Tabelul 31.1. *(continuare)*

Criterii	Malnutriţie protein-calorică gr. I	Malnutriţie protein-calorică gr. II	Malnutriţie protein-calorică gr. III (atrepsie, marasm)
Activităţi metabolice	Consum de oxigen normal sau uşor crescut	Metabolism de înfometare: - scăderea consumului de oxigen - scăderea metabolismului bazal - tendinţă de hipotermie - insuficienţă circulatorie	Homeostazie total perturbată. Hipotermie, bradicardie, tendinţă de colaps
Reversibilitate	Reversibilă	Reversibilă	Greu reversibilă
Prognostic	Bun	Favorabil	Rezervat

În funcţie de gravitatea deficitului nutriţional (energetic şi proteic, doar proteic etc.), de vârsta la care încep să apară deficitele, de cauzele şi circumstanţele producerii carenţelor alimentare, există mai multe forme clinice de boală, sau stadii de severitate. Pentru malnutriţia protein-energetică sunt descrise 3 forme clinice: forma uşoară (malnutriţie/distrofie gradul 1), forma moderată (malnutriţie/distrofie gradul 2) şi forma severă sau marasm sau atrepsie. În tabelul 31.1 sunt prezentate elementele pe baza cărora se diferenţiază cele 3 forme.

Malnutriţia îmbracă două forme clinice extreme şi anume marasmul nutriţional (aterpsia) şi Kwashiorkor. Între aceste forme extreme există şi forme intermediare[2, 5].

Marasmul nutriţional este datorat unei carenţe globale care apare la sugar. Este o formă severă de boală cu deficite majore nutriţionale care interesează toate principiile nutritive, vitaminele şi oligoelementele, deficit care acţionează o perioadă mai lungă de timp, încă din perioada de sugar. Pe lângă scăderea aportului alimentar în mecanismele de producere a bolii sunt implicate şi tulburări cronice de absorbţie[1, 5, 8, 10].

Clinic copilul are un aspect particular uşor de diagnosticat caracterizat prin ţesutul celular subcutanat absent, inclusiv bula lui Bichat, abdomenul este escavat, scobit, tegumente uscate, părul este rar, subţire şi uscat, turgor absent, elasticitate dispărută, pliu cutanat persistent pe coapse şi membre, faţa este triunghiulară, ascuţită, ochii mari (aspect „de bătrân"). Termoreglarea este perturbată şi se manifestă prin rezistenţă scăzută la frig. Homeostaza este modificată (tendinţa la hiponatremie şi acidoză metabolică). În formele extreme apare hipotermie, bradicardie, bradipnee şi hiporeactivitate, elemente care atestă apariţia metabolismului de foame. Se mai constată debit cardiac modificat, tensiunea arterială scazută, hipoglicemie[5, 10].

La nivelul aparatului digestiv pacienţii prezintă insuficienţă enzimatică intestinală şi pancreatică care pot să determine apariţia de vărsături şi diaree. Rezistenţa la infecţii este scazută. Infecţiile intercurente evoluează sever către infecţii sistemice, de multe ori un efect letal[5].

Dacă insuficienţa protein-energetică se prelungeşte, pe lângă curba ponderală prabuşită, creşterea în lungime se opreşte. Apar semne neurologice (apatie, iritabilitate, hipotonie). Indicii antropometrici sunt profund modificaţi: IP <0,60; IM: 0,75-0,70.

Kwashiorkor este cea mai severă formă de malnutriţie proteică, de o gravitate extremă, care interesează în special metabolismul proteic. Apare la sugarii mari şi copii

(sub 3 ani) ca o consecinţă a carenţei proteică prelungite la care se adaugă infecţii acute sau infecţii cronice recidivante[3, 8]. Această formă de malnutriţie se caracterizează prin edeme importante la nivelul feţei şi membrelor, modificări ale fanerelor şi tegumentelor (părul şi unghii atrofice, depigmentarea părului şi unghiilor, hiperkeratoză) şi hepatomegalie importantă. Hepatomegalia apare prin infiltrare grasă a ficatului (steatoză). Spre deosebire de marasm, în malnutriţia proteică severă (Kwashiorkor) abdomenul este mărit de volum, proeminent ca o consecinţă a hipotoniei musculare, hepatomegaliei şi a anselor intestinale destinse.

În plus, copilul mai prezintă diaree datorită steatoreei, apatie, facies suferind, paloare cutaneomucoasă, musculatură atrofică, hipotonă, deficit ponderal constant, anorexie severă, scaderea toleranţei digestive, scăderea rezistenţei la infecţii[3, 5].

Se consideră semne de mare gravitate următoarele aspecte: extremităţi reci, bradicardie, hioptensiune, hipocalcemie, hiopnatremie, hiopalbuminemie, icter, hepatomegalie severă.

Kwashiorkor marasmic este o formă intermediară între marasm şi Kwashiorkor, o combinare a semnelor clinice uneori greu de diferenţiat, caracterizat în special prin topirea ţesutului celular subcutanat şi a maselor musculare, oprirea sau încetinirea creşterii staturale, edeme, uneori hepatomegalie prin încarcare grasă, modificări ale tegumentelor şi fanerelor. Este de fapt o formă de marasm cu infecţii intercurente frecvente şi severe sau cu diaree trenantă care evoluează către Kwashiorkor[11].

Alte forme de malnutriţie

• Distrofia laptelui de vacă apare la sugarii alimentaţi cu lapte de vacă nediluat sau nemodificat calitativ care are conţinut crescut de proteine şi săruri minerale. Aportul crescut al acestor principii nutritive poate duce la alterarea tranzitului intestinal şi perturbarea creşterii[12, 14].

• Distrofia prin exces de făinos apare datorită alimentaţiei prelungite exclusiv cu făinos, în special suspendat în apă: mucilagiu de orez, fiertură de orez, griş cu apă, biscuiţi şi pâine cu ceai. Este o malnutriţie proteică, care apare în zonele defavorizate, din motive religioase sau convingeri nutriţionale[1].

• Distrofia de râzboi este o formă severă produsă prin înfometare[5].

• Malabsorbţia edematoasă cauzată de sindroamele cronice de malabsorbţie: de fibroza chistică de pancreas, boala celiacă.

Patogenie

Formele uşoare şi medii de malnutriţie protein-energetice

Mecanismele patogenice compensatorii din formele uşoare şi medii de malnutriţie acţionează rapid, ceea ce duce la consecinţe clinice şi biologice minore. Ca atare, deficitul caloric şi proteic nutriţional determină mobilizarea rezervei energetice din ţesutul adipos. Scăderea în greutate este minimă, uşor recuperabilă atunci când se creşte aportul nutritiv[14].

Formele grave de malnutriţie prezintă o patogenie complexă, diferită în funcţie de modul de instalare.

Marasmul sever se caracterizează prin modificarea tuturor funcţiilor organismului cu procese adaptative în vederea reducerii supravieţuirii[2, 14]. Astfel:

• Hipoglicemia determină hipoinsulinemism care, la rândul său, va conduce la lipoliză accentuată cu eliberarea în circulaţie de acizi graşi liberi (AGL).

• Cresc procesele de gluconeogeneză.

• Se intensifică catabolismul proteic muscular ca o consecinţă a creşterii cortizolemiei. Aminoacizii rezultaţi sunt reciclaţi de ficat în procesul de gluconeogeneză şi sinteză de proteine circulante.

•. Reducerea metabolismului bazal cu hipotonie, bradicardie, tendinţă la colaps, hiporeactivitate.

• Hiponatremie, deshidratare celulară datorită incapacităţii de reţinere a Na şi apei.

• Încetinirea până la oprire a creşterii în lungime.

• Atrofia mucoasei gastrice cu aclorhidrie, atrofia mucoasei duodenale şi intestinale cu disfuncţia vilozităţilor intestinale şi a marginii în perie a intestinului subţire ceea ce duce la tulburări de tranzit intestinal cu diaree cronică, refractară[5].

• Tulburări de digestie datorită insuficienţei biliare şi insuficienţei pancreasului exocrin. Afectarea gravă a tubului digestiv încheie cercul vicios al leziunilor: toleranţa digestivă compromisă – aport nutritiv (caloric şi proteic) compromis.

• Perturbarea imunităţii faţă de infecţii care au evoluţie severă, cu complicaţii multiple şi caracter recidivant.

Infecţiile localizate la nivelul tubului digestiv accentuează simptomatologia, scad toleranţa digestivă şi cresc gradul de severitate al bolii, cresc consumul caloric şi accentuează deficitul nutriţional[2, 5].

Diagnosticul pozitiv

Se stabileşte prin anamneză, examen fizic general şi investigaţii paraclinice. Din punct de vedere anamnestic sunt evidenţiate cauzele responsabile de carenţele nutriţionale, contextul carenţei nutritive, vârsta la care apare. Inspecţia, cântărirea şi măsurarea lungimii şi perimetrelor copilului permit încadrarea în forma specifică de deficit nutriţional. Examenul fizic complet evidenţiază aspectele specifice fiecărei forme etiologice, fiecărui grad de severitate prezentat. Examenele paraclinice sunt importante pentru a identifica prezenţa unei infecţii, pentru a preciza capitalul proteic, constante ale homeostaziei, deficite ale mineralelor şi vitaminelor şi statusul imunologic al copilului.

Tratamentul deficitului nutriţional este extrem de complex. Acesta cuprinde o terapie profilactică şi o componentă curativă.

1. *Tratamentul profilactic* cuprinde totalitatea măsurilor de prevenire a malnutriţiei: promovarea alimentaţiei naturale, respectarea indicaţiei formulelor de lapte praf[4, 7], diversificarea corectă, adaptarea alimentaţiei sugarului şi copilului în funcţie de particularităţile fizice şi psihice ale acestuia, îmbunătăţirea condiţiilor igieno-dietetice[1].

2. *Tratamentul curativ* are mai multe obiective şi anume: restabilirea statusului nutriţional, combaterea complicaţiilor asociate malnutriţiei, respectarea calendarului de vaccinări, tratament corect al infecţiilor, asanarea condiţiilor de mediu şi sociale necorespunzătoare. În vederea realizării acestor obiective tratamentul curativ cuprinde mai multe etape:

2.1. Tratamentul etiologic: se adresează identificării cauzelor afecţiunilor subiacente care trebuie tratate corect şi la timp.

2.2. Tratamentul patogenic vizează în special diagnosticul precoce şi tratamentul sindromului de malabsorbţie cu toate complicaţiile sale (acidoza metabolică, hipoglicemia, hipopotasemia, anemia severă, tulburări hidroelectrolitice)[5].

2.3. Tratamentul dietetic este esenţial în recuperarea nutriţională a copilului:

- Necesarul caloric este crescut şi variză în funcţie de severitatea malnutriţiei. În marasm necesarul caloric poate să ajungă până la 180-200 kcal/kg/zi, cu respectarea raportului principiilor nutritivi de 40% glucide, 45-50% lipide şi 10-15% proteine[1]. Valori calorice crescute sunt iniţiate pentru o perioadă scurtă de timp (2-4 săptămâni). Uneori suplimentarea energetică prin căldură (incubator) este utilă pentru a reduce pierderile de calorii.
- Necesarul proteic trebuie să fie mult mai crescut, ajungând până la 4-5 g/kg/zi, introdus progresiv. Acest aport proteic mare este utilizat optim de către organism doar dacă realizează un suport energetic de 35-40 cal/1 g proteine[5]. De precizat că nu se introduce un regim hiperproteic dacă nu există toleranţa digestivă capabilă să asigure un aport caloric corect. Relaţia optimă între aportul proteic şi cel energetic este de 35-40 kcal pentru 1 g proteină. Trebuie avut în vedere că regimurile hiperproteice pot să producă perturbări metabolice severe (hiperamoniemie cu creşterea ureei sanguine, acidoză metabolică, deshidratare).
- Aportul glucidic este, de asemenea, mare ajungând până la 10-15 g/kg/zi. Trebuie avut în vedere că un copil cu malnutriţie poate să dezvolte intoleranţă la lactoză totală sau parţială, motiv pentru care este indicată utilizarea formulelor delactozate, total sau parţial delactozate sau a formulelor dietetice speciale[2, 14].
- Aportul lipidic este parţial redus datorită sindromului de malabsorbţie asociat, fapt care impune îmbogăţirea raţiei alimentare cu uleiuri vegetale cu conţinut crescut de acizi graşi polinesaturaţi (în formulele speciale sau suplimentate în alimentaţia diversificată)[1].

Astfel se începe cu 3-4 g/kg/zi, se creşte progresiv cu 0,5–1 g/kg/zi până la 5-6 g/kg/zi care contribuie la dispariţia simptomelor de distrofie într-un timp relativ scurt[1]. Raţia alimentară trebuie suplimentată cu săruri minerale, vitamine, oligoelemente care să acopere necesarul de creştere pe de o parte şi pierderile digestive pe de altă parte: potasiul 5 mEq/kg/zi, magneziul 1,4 mEq/kg/zi, fierul 6 mg/Kg/zi, zincul 2 mg/zi (acetat de zinc).

Criteriile de evaluare a eficientei tratamentului sunt:

- Normalizarea tranzitului intestinal.
- Reluarea creşterii ponderale apare la 2-3 sâptămâni de la normalizarea scaunelor.
- Redresarea imună (25-30 zile).
- Recuperarea clinică (după 6-8 săptămâni).
- Recuperarea indicelui nutriţional.
- Normalizarea psihică şi motorie (elemente esenţiale ale recuperării)[2].

Bibliografie

1. Trifan N.N. Pediatrie preventivă. Editura Medicală, Bucureşti 1982;p.388-406.
2. Ciofu E.P., Ciofu C. Pediatria Tratat. Ediţia 1, Editura Medicală Bucureşti 2002; p.115-130.

3. Hay W.W., Hathaway W.E., Groothuis J.R., Myron J.L. Current pediatric diagnosis and treatment. Practice Hall, New Jersey 1995;3.p.23- 37.
4. Barnes L.A. History of infant feeding practices. Am. J. Clin. Nutr. 2001;46: 168–170.
5. Ciofu E.P., Ciofu C. Esenţialul în pediatrie. Editura Medicală Amaltea, Bucureşti, 1997.
6. Cloherty J.P., Stark R. Manual of Neonatal Care. Lippincott Raven 1998; p.101-138.
7. Botiu V. Puericultura. Lito UMF Timişoara1993;3.p.56-81.
8. Ilie C. Neonatologie – probleme de bază ale asistenţei imediate şi precoce a nou-nascutului. Ed. Balcanic Timişoara 2002;1.p. 9-27.
9. Boia M. Creşterea şi dezvoltarea postnatală. Noţiuni de puericultură. Edit. „Victor Babeş", Timişoara, 2010, 7 pg. 121-147.
10. Ghraf R., Falkner F., Kleinman R., Koletzko N., Moran J. (eds). New Perspectives in Infant Nutrition. Murcia (Spain), 6-8 oct 1993.
11. Behrman E.R., Nelson Textbook of Pediatrics, Thirteenth Edn. 1987; p.374-384.
12. Lupea J. Tratat de neonatologie, Edit. Medicală, Universitară „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca 2000;p. 82-93.
13. Mincu I., Mogoş V. Bazele practice ale nutriţiei omului bolnav. Ed. RAI, Bucureşti 1997;5-6: 236- 258.
14. Wright J.A., Ashenburg C.A., Whitaker R.C. Comparison of methods to categorize undernutrition in children. J. Pediatrics 1994; p. 944-946.
15. Graef J.W. Manual of Pediatric Therapeutics. Little, Brown and Co. 1994; 21.p.36- 45.

31.3. RAHITISMUL CARENŢIAL LA COPIL

Constantin Ilie

Epidemiologie

Rahitismul carenţial este o boală metabolică generală, care apare în perioada de creştere şi dezvoltare a organismului şi se caracterizează printr-o tulburare de mineralizare a oaselor. Determinată de carenta de vitamina D. În patogeneză mai pot interveni factori predispozanţi genetici, factori de mediu sau un raport Ca/P insuficient[1, 2, 3]. Incidenţa maximă este la vârsta de 3-18 luni, mai mare la prematuri. Prin profilaxia corectă, incidenţa rahitismului carenţial s-a redus la 1%, în ţările dezvoltate[1, 4, 5].

Etiologie

Deficienţa de vitamina D, prin aportul exogen şi endogen insuficient, este cauza principală a rahitismului carenţial. Vitamina D este obţinută din alimentaţie şi prin transfor-marea provitaminei D din piele, sub acţiunea razelor solare. Vitamina D este denumirea generică pentru un grup de 10 compuşi sterolici, cei mai importanţi fiind Vitamina D_2-ergocalciferol, prezentă în cantităţi mici în alimentele vegetale şi Vitamina D_3-colecalciferol, prezentă în alimentele de origine animală sau sintetizată în dermul sub acţiunea razelor solare[1, 4].

Patogenie

Dozarea vitaminei D se face în unităţi internaţionale (U.I.) şi mg (40.000 U.I.= 1 mg). Necesarul de vitamina D este în medie de 500 UI/zi (400–800 UI/zi), indiferent de vârstă[4, 6, 7].

Razele UVB solare (lungime de undă 290–320 mm) transformă la nivelul tegumentului provitamina D [7(OH)$_2$-colesterol] în vitamina D_3 în funcţie de: poluarea atmosferică, durata expunerii, pigmentarea tegumentelor, şi utilizarea cremelor de protecţie solară[1, 4, 8, 9, 10, 11].

Vitamina D este o vitamină liposolubilă, se absoarbe la nivel intestinal în prezenţa acizilor biliari. Este hidroxilată în ficat la 25hidroxi-ergocalciferol [25 (OH)D_2], respectiv 25-hidroxi-colecalciferol [25 (OH)D_3], sub acţiunea hidrolazelor hepatice. Compusul [25 (OH)D_3], este transferat în circulaţia sanguină legat de proteine transportoare la nivel renal unde este hidroxilat încă o dată cu obţinerea formelor active: 1,25-dihidroxi-colecalciferol [1,25 (OH)$_2D_3$] şi 24,25-dihidroxi-colecalciferol [24,25 (OH)$_2D_3$]. Principalul metabolit [1,25 (OH)$_2D_3$] este răspunzător de acţiunea vitaminei D, la nivel intestinal, renal şi osos[1, 5, 12, 13]:

- la nivel intestinal: creşte absorbţia calciului, creşte permeabilitatea celulelor epiteliale intestinale pentru calciu prin stimularea sintezei unei proteine transportoare a calciului;
- la nivel renal: creşte reabsorbţia fosforului, aminoacizilor şi calciului la nivel tubular;
- la nivel osos: stimulează mineralizarea ţesutului osteoid prin depunere de calciu şi fosfor sub formă de cristale de hidroxiapatită, stimulează maturarea şi diferenţierea osteoblaştilor;
- creşte conţinutul de citrat al lichidelor extracelulare, acidul citric inactivează ionii de calciu, formând săruri complexe care permit mişcarea calciului în ţesuturi fără modificări majore în homeostazia acestuia[1, 14, 15].

Deficitul de vitamină D determină scăderea absorbţiei intestinale de calciu cu hipocalcemie secundară şi activarea mecanismelor compensatorii de feed-back pozitiv ce menţin constant nivelul seric al calciului, respectiv este stimulată secreţia de parathormon (PTH) cu hiperparatiroidism reacţional. PTH-ul acţionează la nivel osos, intestinal şi renal antagonist sau sinergic cu vitamina D:

- la nivel intestinal: creşte absorbţia de calciu
- la nivel renal: creşte absorbţia de calciu cu reducerea calciuriei şi scade reabsorbţia de fosfor cu creşterea fosfaturiei
- la nivel osos: creşte extracţia calciului prin depolimerizarea substanţei fundamentale, creşte activitatea osteoclastelor şi osteoblastelor cu creşterea fosfatazei alcaline.

Fiziopatologia rahitismului şi manifestările clinice rezultă din hiperparatiroidismul reacţional cu mineralizarea deficitară a matricei cartilaginoase, formarea de ţesut osteoid exuberant nemineralizat, reducerea durităţii matricei osoase cu apariţia deformărilor sau fracturilor[1, 14, 15].

Dacă mama în timpul sarcinii a avut un status normal de vitamina D, copilul va avea un depozit de vitamina D suficient pentru primele 8-12 săptămâni de viaţă. Laptele de mamă asigură 865 UI/litru vitamina D, cu raport optim calciu/fosfor (Ca/P=1,7), care favorizează absorbţia, iar laptele din formule asigură aproximativ 450 UI/litru. După vârsta de 5 luni prin diversificare, apare un aport de vitamina D din alimentele de origine animală şi vegetală[1, 4, 6, 16].

Manifestări clinice

Simptomatologia clinică în rahitismul carenţial este reprezentată de manifestările osoase şi extra-osoase[1].

Semnele osoase sunt evidente mai ales în perioada de creştere rapidă. Aceste modificări sunt simetrice şi predomină la nivelul zonelor cu creştere rapidă (metafiza oaselor lungi)[1, 2, 3, 4].

Modificările cutiei craniene sunt: craniotabes după vârsta de 3 luni (înfundarea osului parietal şi/sau occipital la examinare), bose parietale şi frontale, frunte *„olimpiană"*, proeminenţă occipitală, plagiocefalie, macrocrania, fontanelă anterioară larg deschisă după vârsta de 8 luni sau persistenţa acesteia după vârsta de 18 luni[1, 3, 4].

Toracele rahitic se caracterizează prin: mătănii costale (tumefiere palpabilă şi vizibilă a joncţiunilor condrocostale), şanţ submamar Harrison, toracele evazat la bază sau torace în forma *„de clopot"*, prezenţa sternului înfundat sau proeminent, aplatizarea laterală a toracelui în jumătatea superioară, deformarea claviculelor şi fracturi costale[1, 3, 5, 17].

Membrele superioare prezintă *„brăţări rahitice"*, deformări ale metafizelor datorate îngroşării extremităţii distale a radiusului prin dezvoltarea ţesutului osteoid demineralizat. Membrele inferioare prezintă curburi la nivelul gambelor: *„genu varus ( )"* sau *„genu valgus X"*[1, 3, 4].

Modificările coloanei vertebrale şi bazinului constau în: cifoza dorsală, lordoză, micşorarea diametrelor antero-posterior şi lateral ale bazinului, coxa vara şi coxa valga.

Modificările dentiţiei sunt: modificarea ordinii de apariţie a dinţilor, apariţia tardivă a dentiţiei, deformări dentare şi număr mare de carii dentare[4, 5].

Semnele extraosoase sunt reprezentate de semne respiratorii (plămânul rahitic), semne musculo-ligamentare (hipotonia musculară, hiperlaxitate ligamentară), semne de hipocalcemie (hiperexcitabilitatea neuromusculară, stridor laringian, convulsii, tresăriri frecvente spontane sau la zgomote mici, tremurături ale extremităţilor, reflexe arhaice persistente, reflex Moro spontan, EKG cu semne de hipocalcemie (alungirea interval QT, raport QT/RR ≥0,50) şi altele (dureri osoase, astenie, distensie abdominală, anemie prin fibroza medulară)[1, 4, 5].

Explorări paraclinice

Modificările biochimice serice. Calcemia (normal 9-11 mg/dl) poate avea valori normale, la intervenţia PTH, sau scăzute dacă deja există o depleţie calcică severă la nivelul osului. Fosfatemia (normal 4,5-6,5 mg/dl) este scăzută datorită acţiunii PTH la nivelul tubilor renali. Fosfataza alcalină (normal 200 ui/dl), secretată de osteoclaste sub acţiunea PTH, este mult crescută. PTH (normal 15–65 pg/ml); are valori crescute ca reacţie hiperparatiroidiană secundară. Concentraţia serică de vitamina D prin dozarea 25 (OH)-colecalciferolului (valoare normală ≥20 ng/ml) scade în rahitism sub 12 ng/ml. Acesta este cel mai bun indicator al deficitului vitaminei D[1, 3, 6, 18, 19].

Modificările urinare sunt consecinţa exclusivă a hiperparatiroidismului reacţional şi constau în hiperfosfaturie, hiperaminoacidurie şi absenţa eliminării calciului prin urină[1, 3].

Modificările radiologice osoase, evidente radiografic la nivelul oaselor lungi şi a pumnului, se datorează tulburării osificării encondrale a cartilajelor de creştere, prin

hipovitaminoza D şi hiperparatiroidism secundar, cu apariţia capilarelor care invadează cartilajul şi îi conferă acestuia un aspect franjurat la limita diafizo-epifizară. Semnele radiologice apar precoce. Semnele patognomonice sunt: lăţirea metafizelor oaselor lungi, care iau un aspect de *„cupă"* cu linia metafizară concavă, neregulată, estompată şi franjurată, prezenţa spiculilor laterali, întârzierea de osificare a nucleilor de creştere, a diafizelor oaselor lungi şi a coastelor, care sunt slab mineralizate, radiotransparente, uneori cu fracturi[1, 2, 4].

Osteodensitometria cu raze X (DEXA- Dual Energy Xray Abbsortiometry) este utilă pentru a aprecia densitatea osoasă şi gradul de demineralizare[1].

Diagnostic şi stadializare

Diagnosticul rahitismului se bazează pe datele anamnestice, examenul clinic obiectiv al copilului, teste radiologice şi biochimice anterior prezentate[1, 4, 17, 20].

Diagnosticul diferenţial al rahitismului carenţial se face cu alte forme de rahitism: vitamino-rezistent hipofosfatemic, pseudo-carenţial, cu tubulopatii renale cu defect de reabsorbţie tubulară sau IRC; cu osteogeneză imperfectă, condrodistrofia metafizară sau hipofosfatazia, cu sindroame de malabsorbţie intestinală sau insuficienţă hepatică, afecţiuni secundare administrării de medicamente: fenobarbital, fenitonină, rifampicină, izoniazidă[3, 5].

Stadializarea rahitismului se face în funcţie de 3 parametri biochimici: calcemia, fosfatemia şi fosfatazele alcaline serice.

Stadiul I - hipocalcemie, normofosfatemie, fosfataze alcaline normale.
Stadiul II - normocalcemie, hipofosfatemie, fosfataze alcaline crescute.
Stadiul III - hipocalcemie, hipofosfatemie, fosfataze alcaline crescute.

Complicaţii

Rahitismul prezintă complicaţii precum: deformările osoase, retardul statural, fracturile osoase fără cauză aparentă şi patologia dentară. Mai rar pot surveni: insuficienţă respiratorie, infecţii respiratorii recurente (plămân rahitic), convulsii, dezvoltare psihomotorie necorespunzătoare (tulburări în achiziţii precum susţinerea capului, statul în şezut, mers). Nou-născuţii a căror mamă are deficit de vitamina D în timpul sarcinii pot prezenta: deformări osoase, hipoxie neonatală, hipotonie, tetanie sau miopatie. Deformările osoase şi retardul statural pot rămâne permanente[1, 3, 4, 22].

Hipervitaminoza D este o complicaţie accidentală sau iatrogenă a tratamentului cu vitamina D prin: administrarea unor doze mai mari de vitamina D decât cele recomandate, tratamentul excesiv al unui rahitism florid diagnosticat eronat sau prezenţa la unele persoane a hipersensibilităţii la vitamina D (condiţionată genetic). Semnele hipervitaminozei D apar la 1-3 luni după începerea tratamentului şi constau în: inapetenţă, varsături, anorexie, polidipsie, poliurie, agitaţie, hipotonie, bombarea fontanelei, tuburări de ritm cardiac sau modificări EKG. Diagnosticul hipervitaminozei D se stabileşte pe date biochimice: calcemie peste 10,5 mg/dl, calciurie peste 5 mg/kg/zi şi concentraţia serică de 25 (OH) D crescută sau raportul calciu/creatinină, peste 0,2. Tratamentul hipervitaminozei D se impune de urgenţă şi constă în: întreruperea imediată a oricărui aport de vitamina D, evitarea expunerii la soare, suprimarea medicamentelor care conţin Ca, reducerea alimentelor bogate în Ca, administrare de chelatori de Ca şi cortizon. Pot apărea calcificări renale şi osteoscleroză[1, 4, 6, 23].

Tratament

Profilaxia rahitismului la copil trebuie să înceapă încă din perioada **prenatală** (ultimul trimestru de sarcină) şi constă în suplimentarea gravidei cu vitamina D, alimentaţia bogată în surse naturale de vitamina D şi calciu, expunerea echilibrată la soare şi evitarea situaţiilor care pot cauza o naştere prematură. Se administrează una din următoarele scheme:

- 400-800 UI D_3/zi, oral
- 4000 UI D_3/săptămână oral, la gravide cu complianţa scăzută la administrarea zilnică, sau
- 200.000 UI D_3 la începutul lunii a VII-a la gravidele non-compliante[1, 4, 5, 16, 20, 24, 25].

Profilaxia postnatală. Pentru evitarea apariţiei rahitismului la copil este recomandat:

- alăptarea exclusivă în primele 6 luni de viaţă;
- alimentaţia sugarului cu formule specifice vârstei şi evitarea folosirii laptelui de vacă;
- alimentaţia mamei care alăptează: alimente bogate în vitamina D sau oral 600 UI D_3/zi;
- expunerea echilibrată la soare, facilitarea curei helio-marine la copii peste 1 an cu o durată de minim 10 zile şi o expunere la soare înainte de orele 10:00 şi după orele 16:00. Este suficientă o expunere de 10-20 de minute cu faţa, mâinile, spatele şi picioarele de 2-3 ori pe săptămână[1, 4, 6, 20, 26].

Suplimentarea cu vitamina D este recomandată pentru toţi sugarii şi copiii din ţară noastră. Pentru profilaxia rahitismului carenţial la sugar se recomandă utilizarea preparatelor de vitamina D_3 soluţie orală, administrate zilnic începând cu vârsta de 7 zile continuu până la 18 luni (doza recomandată este de 400–800 UI/zi), sau la un interval de 7 zile câte 3000-5000 UI. Administrarea zilnică în doze fracţionate este considerată cea mai fiziologică[1, 3, 4, 5, 12].

Profilaxia rahitismului se face prin medicul de familie conform Programului Naţional de Profilaxie a Rahitismului iniţiat în anul 2002 de Ministerul Sănătăţii[4].

Tratamentul curativ cu vitamina D a rahitismului este recomandat doar după confirmarea clinică, radiologică şi biologică a diagnosticului existând riscul hipervitaminozei D. Preparatele injectabile se utilizează numai în cazuri excepţionale (sindrom de malabsorbţie, atrezie de căi biliare). Sunt acceptate următoarele scheme terapeutice[1, 4, 5, 26]:

- 2000-4000 UI D_3/zi (4-8 picături) oral, timp de 6-8 săptămâni, după care se revine la dozele orale profilactice maxime de 800 UI D_3/zi timp de 6 luni;
- administrarea unor doze de depozit i.m., iniţial 3 doze de câte 100.000 UI D_3 la interval de 3 zile, urmate după 30 zile de o doză de 200.000 UI D_3;
- administrarea unei doze unice 600.000 UI D_3, apoi la 30 de zile se revine la dozele profilactice.

Administrarea de calciu: se recomandă 50–80 mg/kg/zi administrat oral timp de 3-4 săptămâni. În formele hipocalcemice calciul va fi administrat timp de 6-8 săptămâni[1, 2, 4, 5].

Normalizarea modificărilor biochimice (calcemia şi fosfatemia) apare în decurs de 1-2 săptămâni, fosfatazele alcaline rămân crescute atâta timp cât se menţin modificările radiologice. Vindecarea radiologică începe cu linia de calcificare distală, care apare vizibilă pe radiografia de pumn la 3-4 săptămâni de la începerea tratamentului[1, 4].

Prognosticul copiilor cu rahitism este bun, mai ales la cei diagnosticaţi timpuriu[1, 4, 5].

Bibliografie

1. Ciofu E., Ciofu C. Tratat de Pediatrie. Editura Medicală, Bucureşti, 2001.
2. Georgescu A., Anca I.A. Compendiu de pediatrie. Editura ALL, Bucureşti, 2009.
3. ***Ministerul Sănătăţii al Republicii Moldova. Protocol clinic naţional „Rahitismul la copii". Chişinău 2010.
4. ***Ministerul Sănătăţii - Institutul pentru Ocrotirea Mamei şi Copilului „Prof. Dr. Alfred Rusescu", „Seria Protocoale în Îngrijirea Copilului", Bucureşti, 2010.
5. Moraru D., Moraru E., Bozomitu L., Stana B.A. Rahitismul carenţial la copil – o continuă provocare. Revista română de pediatrie 2008; vol LVII, 3:202-205.
6. ***Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
7. Gartner L.M., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. Pediatrics 2003; 111: 908–10.
8. Webb A.R. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. Prog Biophys Mol Biol 2006;92:17–25.
9. Consensus Vitamin D position statement (represents the unified views of the British Association of Dermatologists, Cancer Research UK, Diabetes UK, the Multiple Sclerosis Society, the National Heart Forum, the National Osteoporosis Society and the Primary Care Dermatology Society) - December, 2010.
10. Sarubin F.A., Thomson C. The Health Professional's Guideto Popular Dietary Supplements. 3rd ed. Chicago, IL: American Dietetic Association; 2007.
11. Gilchrest B.A. Sun exposure and vitamin D sufficiency. American Journal of Clinical Nutrition. 2008;88 (2) (suppl): 570S-577S.
12. ***European Commission. SCF/CS/NUT/UPPLEV/38 Final.
13. Norman A.W., Henry H.H. Vitamin D. In: Bowman B.A., Russell R.M., eds. Present Knowledge in Nutrition, 9th ed. Washington DC: ILSI Press 2006.
14. Nield L.S., Mahajan P., Joshi A., Kamat D. Rickets: not a disease of the past. Am Fam Physician. 2006;74:619-626.
15. Holick M.F. Vitamin D: the under appreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2002;9:87-98.
16. Hollis B.W., Wagner C.L. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. Am J Clin Nutr 2004;79:717-26.
17. Curran J.S., Barness L.A., Rickets of vitamin D deffciency. In: Nelson Textbook of Paediatrics. Behrman R.E. et al. 16th Edition WB Saunders Co. 2000; p.184.
18. Holick M.F. Vitamin D. In: Shils M.E., Shike M., Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., eds. Modern Nutrition in Health and Disease, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
19. Holick M.F. Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine 2007;357(3):266-81.
20. Escott-Stump S., ed. Nutrition and Diagnosis-Related Care. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008.
21. Pearce S., Cheetham D. et al. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ 2010; 340: b5664.
22. Hathcock J.N. et al. Risk assessment of vitamin D. American Journal of Clinical Nutrition. January 2007;85(1): 6-18
23. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr., 2008;88:582S-6S.

24. Phinney K.W., Am J Clin Nutr., 2008 Aug;88(2):511S-512S.
25. Dawodu A., Agarwal M., Sankarankutty M., Hardy D., Kochiyl J., Badrinath P. Higher prevalence of vitamin D deficiency in mothers of rachitic and nonrachitic children. J Pediatr., 2005;147:109-11.
26. Wolpowitz D., Gilchrest B.A. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? J Am Acad Dermatol, 2006;54:301-17.

31.4. ANEMIA FERIPRIVĂ

Marioara Boia

Anemiile carenţiale sau nutriţionale sunt cele mai frecvente anemii, cu implicaţii medicale şi sociale majore. Ele au la bază un deficit, de cauză exogenă sau endogenă, de substanţe plastice sau catalitice necesare formării, multiplicării, diferenţierii şi maturării normale a seriei eritrocitare.

În funcţie de carenţa predominantă, se individualizează mai multe forme clinice:
- anemia feriprivă prin deficit de fier;
- anemia megaloblastică prin deficit de acid folic sau vitamina B12;
- anemia prin carenţă proteică din marasm şi Kwashiorkor;
- anemia prin deficit de vitamina C;
- anemia prin deficit de vitamina E;
- anemia prin deficit de vitamina B6;
- anemia prin deficit de cupru, zinc, cobalt.

Definiţie

Anemia feriprivă este o stare patologică definită prin scăderea manifestă a capitalului de fier al organismului şi reprezintă 80-90% din anemiile carenţiale, fiind anemia cu cea mai mare frecvenţă în patologia sugarului şi a copilului.

Anemia se defineşte prin particularităţile ei clinice (paloare, fatigabilitate, toleranţă scăzută la efort, iritabilitate, randament şcolar scăzut etc.) şi paraclinice. Astfel este vorba despre o anemie hipocromă, cu concentraţia medie de hemoglobină scazută (CHEM <30%), hemoglobina eritrocitară medie scăzută (HEM <25 pg), microcitară (volum corpuscular mediu <70 μm^3), hiposideremică (fier seric <60 $\mu g/100$ ml)[1].

Epidemiologie

Anemia feriprivă este cea mai frecventă anemie carenţială. Ea este prezentă la 25-30% din sugari, 47% din copiii mici, 25% din şcolari, 25% din gravidele sub 20 de ani; dacă se are în vedere şi carenţa latent, deficitul de fier este prezent la 50-75% din populaţia pediatrică[2].

Prevalenţa este invers proporţională cu statusul economic şi cu consumul de proteine animale.

Etiopatogenie

Copilăria se caracterizează printr-o labilitate a metabolismului fierului determinată pe de o parte de necesarul crescut de fier, care trebuie să asigure creşterea capitalului de fier de la 300 mg (75 mg/kg) la 45 g, şi pe de altă parte de aportul redus de fier

în perioada alimentaţiei lactate sau predominant lactate (conţinutul de fier al laptelui de mamă este de 0,4-1,5 mg/l, iar al laptelui de vacă de 0,2-0,6 mg/l)[3]. De reţinut că absorbţia fierului din laptele de mamă este de 49%, iar din laptele de vacă doar de 10%.

Necesarul de fier al organismului în copilărie este de 0,3-1 mg/kg/zi (la un coeficient de absorbţie de 10%), putând creşte până la 2-15 mg/kg/zi la cei cu greutate mică la naştere sau când există pierderi de sânge.

Carenţa de fier poate fi determinată prin următoarele mecanisme şi cauze[1]:

1. *Epuizare rapidă a unor rezerve cantitativ reduse:* prematuritate, gemelaritate, carenţă de fier maternă, transfuzie feto-maternă, melena intrauterină.

2. *Aport redus* (regim lactat sau lacto-făinos prelungit, diversificare incorectă, refuzul proteinelor animale în alimentaţie, diete restrictive).

3. *Pierderi crescute prin:* hemoragie cronică (hernie hiatală, polipoză digestivă, parazitoză intestinală, menstre abundente, diverticul Meckel, ulcer gastro-duodenal, duplicaţii intestinale, epistaxis etc.), hemosiderinurie, pierdere intestinală selectivă de fier (sindrom Hoard), exsudaţie proteică (gastroenteropatie exsudativă, sindrom nefrotic, diateză exsudativă, arsuri etc.), recoltări excesive.

La vârsta de nou-născut principalele cauze ale anemiilor posthemoragice sunt localizate placentar (hemoragie retroplacentară, placentă praevia, transfuzie feto-maternă, transfuzie feto-fetală), ombilical (ruptură de cordon ombilical, ligatură defectuoasă a bontului ombilical, postexsanguinotransfuzie) sau de cauza postneonatală (hemoragie digestivă prin boală sau indusa medicamentos, hemoragie pulmonară, genitală, renală, nazală).

4. *Tulburări de absorbţie şi digestie* care pot să fie globale (aclorhidrie, gastrită atrofică, celiakie, mucoviscidoză, parazitoze intestinale, intoleranţă la dizaharide etc.) sau selective (boala Riley).

5. *Necesar crescut* (prematuritate, dismaturitate, gemelaritate, pubertate, malformaţie cardiac cianogenă).

Manifestări clinice

Simptomatologia clinică se instalează, obişnuit, după o perioadă de latenţă de ordinul lunilor, la sfârşitul primului an sau în al 2-lea an de viaţă şi constă în[4]:

- semne de anemie (paloare, fatigabilitate, apetit capricios, palpitaţii şi dispnee, uşoară splenomegalie, prezentă în circa 10-15% din cazuri);
- semne de deficit tisular de fier (tulburări de creştere la 50% din copii, tulburări trofice ale tegumentelor şi mucoaselor - uscăciunea mucoaselor şi pielii, ragade comisurale, friabilitatea unghiilor);
- tulburări digestive (la 50% din cazuri), exprimându-se prin perturbare sau pervertire a apetitului (sindrom PICA), disfagie, reducerea acidităţii gastrice, sindrom de malabsorbţie (pentru fier, cupru, proteine, calciu), creşte indexul de permeabilitate intestinală care favorizează infecţiile;
- semne de afectare a sistemului nervos: iritabilitate, oboseală, dezvoltare mentală şi motorie redusă, reducerea atenţiei, a concentrării, reducerea performanţelor şcolare, tulburări neuropsihice (astenie, agitaţie);
- tulburări musculare (pseudomiopatie);
- scăderea apărării antiinfecţioasă prin perturbări imunologice (incidenţă crescută a infecţiilor virale sau microbiene prin interferarea metabolismului fierului cu funcţiile imunitare).

Explorări paraclinice

Modificarea hematologică este patognomonică. Hemograma scade, pe frotiu se observă hipocromie marcată, şi într-un stadiu mai tardiv microcitoză cu prezenţă de anulocite şi rare hematii în "semn de tras la ţintă"; reticulocitele sunt normale.

Medulograma evidenţiază rezervele de fier medular diminuate sau absente. Măduva osoasă se caracterizează prin hiperplazie moderată, predominant eritroblastică, cu apariţia eritroblaştilor feriprivi (mici, cu contur zdrenţuit), cu aspect de diseritropoieză (cariorexis, multinuclearitate); hemosiderina lipseşte din celulele reticulare, iar sideroblaştii sunt scăzuţi sub 10%. Coloraţia pentru fier a frotiului medular este testul diagnostic de cea mai fidelă valoare şi de accesibilitate largă[5].

Se evidentiază sideremie scăzută (fier seric sub 50 g/100 ml) asociată cu creşterea capacităţii de fixare a fierului, coeficientul de saturare al transferinei este <16%, feritina serică este scăzută <10 ng/ml (N = 30-140 ng/ml), iar protoporfirina eritrocitară liberă este crescută >40 µg/dl (N = 15,5 ± 8,3 mg/dl).

Diagnostic pozitiv

Se stabileşte pe elementele anamnestico-clinice şi paraclinice, precum şi pe răspunsul terapeutic. La acestea de adaugă proba terapeutică care constă în administrarea a 3 mg Fe^{++}/kg. La 5-7 zile de la iniţierea feroterapiei apare criza reticulocitară şi încep să se normalizeze progresiv parametrilor eritrocitari (Hb creşte cu 0,25-0,4 g/zi). Hematocritul creşte cu 1%/zi după criza reticulocitară[6].

Diagnosticul diferenţial

Se face cu alte anemii hipocrome, hipo-, normo- sau hipersideremice cum ar fi anemia intrainfecţioasă, sindroame talasemice, anemiile sideroblastice congenitale sau dobândite (din boli neoplazice, artrită reumatoidă, intoxicaţie cronică cu alcool, plumb, izoniazidă, cicloserină).

Pentru diagnosticul diferenţial al anemiei feriprive este utilă schema ce urmează (figura 31.1):

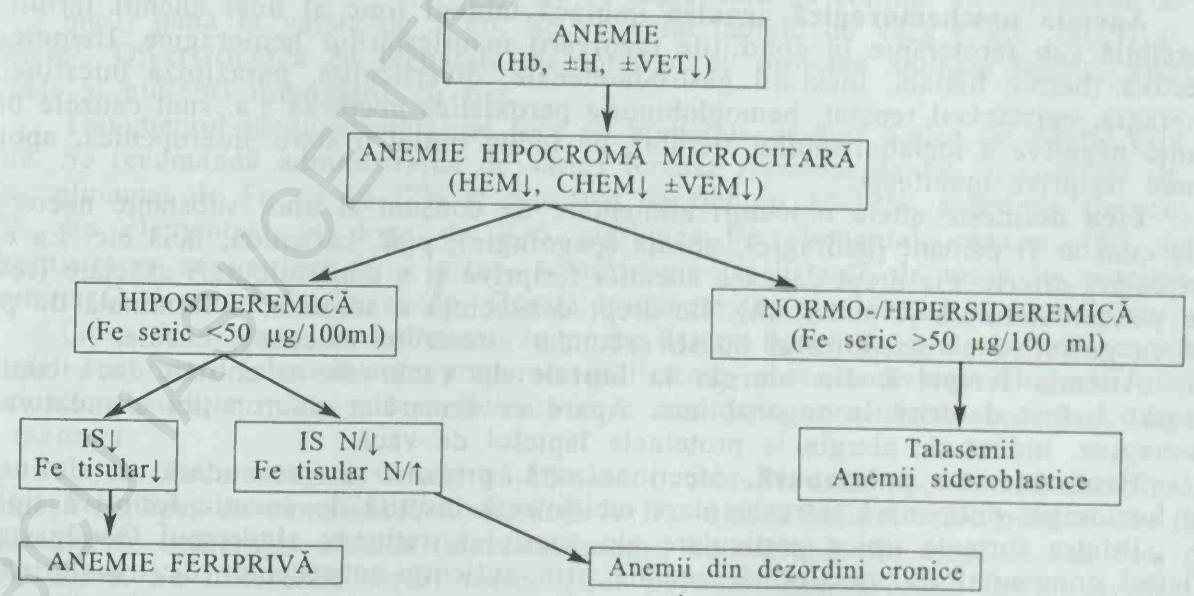


Figura 31.1. Schemă de diagnostic în anemiile hipocrome[1].

Forme clinice ale bolii

Se deosebesc 3 grade de severitate pentru carenţa de fier (tabelul 31.2)

Dintre formele clinice caracteristice copilului enumerăm[1]:

Anemia feriprivă nutriţională este forma cea mai frecventă. Debutează după vârsta de 4-6 luni la sugarul născut la termen şi după vârsta de 1-3 luni la prematur, fiind consecinţa unui aport neadecvat alimentar de fier; **cloroza tinerelor fete**, foarte rară în zilele noastre, are mecanism nutriţional asemănător, la care se asociază pierderea de fier menstruală.

Tabelul 31.2. Diagnosticul diferenţial al diferitelor forme de carenţă de fier

Investigaţii	Carenţă prelatentă	Carenţă latentă	Carenţă manifestă
Rezerve de fier	Absente	Absente	Absente
Fier seric	Normal	Scăzut	Scăzut
Capacitate totală de fixare a Fe	Normal	Crescută	Crescută
Coeficient de saturare a transferinei	Normal	Scăzut	Scăzut
Raport concentraţie hemoglobină/nr. hematii	Normal	Normal	Scăzut
Protoporfirina eritrocitară	Crescută	Crescută	Crescută
Feritina serică	Scăzută	Scăzută	Scăzută

Anemia prematurului definită prin apariţia sa precoce în primele 7-10 săptămâni de viaţă, cauza rezidând cu exclusivitate din scurtarea vârstei gestaţionale. Iniţial nu este o anemie feriprivă. În absenţa măsurilor de profilaxie cu preparate de fier, apare aşa-zisa "anemie tardivă a prematurului", caracterizată prin scăderea numărului de hematii şi a concentraţiei de Hb sub cifrele de 7-8 g/100 ml. Instalată la sfârşitul primului trimestru de viaţă, adevărata anemie feriprivă are un tablou clinic-biologic identic cu forma clasică de anemie feriprivă.

Anemia posthemoragică cronică îmbracă tabloul tipic al unei anemii feriprive, reversibilă sub feroterapie în condiţiile rezolvării manifestărilor hemoragice. Hemoragia digestivă (hernie hiatală, ulceraţii gastroduodenale, diverticulită, parazitoză intestinală), menoragia, epistaxisul repetat, hemoglobinuria paroxistică nocturnă ş.a. sunt cauzele unei balanţe negative a metabolismului fierului, ce induc iniţial o stare sideropenică, apoi o anemie feriprivă manifestă.

Pica defineşte unele obiceiuri alimentare de consum al unor substanţe necomestibile cum ar fi pământ (geofagie), gheaţă (pagofagie), praf, cărămidă, lână etc. Ea este interpretată diferit. Fie drept cauză a anemiei feriprive şi a unor tulburări asociate (retardare ponderostaturală şi pubertară), fie drept consecinţă a acesteia, determinată de pervertirea gustativă şi disconfortul bucal, secundar alterărilor mucoasei bucale.

Anemia feriprivă din alergia la laptele de vacă este o entitate încă controversată. A fost descrisă la sugarul mic. Apare ca urmare a enteropatiei exsudative şi hemoragice, indusă de alergia la proteinele laptelui de vacă.

Hemosideroza pulmonară, afecţiune rară, primară sau secundară, se defineşte prin hemoragie pulmonară intraalveolară recidivantă însoţită de anemie feriprivă tipică.

Printre formele tipice particulare ale copilului, reţinem: sindromul Goodpasture, deficitul congenital de transferină, anemia prin anticorpi-antireceptor de transferină şi hamartromatoza benign solitară.

Complicaţii

Netratată, prin implicaţiile metabolice complexe, carenţa de fier poate determina complicaţii frecvente. Dintre acestea menţionăm:

- tulburări gastrointestinale până la malabsorbţie şi enteropatie exsudativă intestinală
- deficit imunitar, însoţit de susceptibilitate crescută la infecţii
- tulburare de comportament şi întârziere a dezvoltării psihomotorii
- tulburări de concentrare şi atenţie
- insuficienţă cardiacă, în mod excepţional, în formele deosebit de severe.

Tratament

Se structurează pe o terapie profilactică (vizează gravida, nou-născutul, sugarul şi copilul) şi o terapie curativă.

Profilaxia începe din perioada prenatală (alimentaţie raţională a mamei, suplimentare a aportului de fier la gravidele anemice sau care prezintă hemoragie), intranatal (ligaturare temporizată până la încetarea pulsaţiilor cordonului ombilical), postnatal (încurajarea alimentaţiei la sân până la 6 luni, diversificare după 4 şi 1/2 luni corectă, cu preparate cu conţinut crescut de proteine superioare, alimente îmbogăţite/fortifiate cu fier - preparate de lapte, cereale etc. sau prin medicamente la cei "cu risc de carenţă marţială" - prematuri, gemeni, sugari alimentaţi artificial, sugari cu tulburări digestive trenante sau cu infecţii repetate, asigurându-se în acest fel o doză de 2 mg/kg/zi de fier elemental, cu o rată de absorbţie de aproximativ 10%).

Tratamentul curativ are ca obiectiv restabilirea homeostaziei fierului.

Tratamentul curativ se realizează prin mijloace dietetice, medicamentoase şi ocazional prin transfuzii.

Mijloacele dietetice vizează iniţierea unei alimentaţii corecte: alimentaţie naturală minimum 6 luni, utilizarea de formule de lapte care să conţină un supliment de fier (6-12 mg/l) până la vârsta de 1 an. Se va evita laptele de vacă (>800 ml/zi) şi făinoasele[1]. Diversificarea cu preparate cu conţinut de proteine animale (carne, viscere), cereale şi piureuri îmbogăţite cu fier.

Tratamentul medicamentos[7] se face cu preparate de fier. Calea de elecţie este cea orală. Se recomandă administrarea de săruri feroase (fumarat de Fe cu conţinut de 30-33%, glutamat de Fe cu 16-22% şi gluconat de fier cu 10-12%, sulfat de fier cu 20-30%, Fe elemental) în doze de 4–6 mg/kg/zi Fe elemental, maxim 180 mg/zi. Administrarea se va face în 3 prize, administrate la distanţă de mese în asociere cu vitamina C şi săruri de Cu şi Zn. Durata tratamentului medicamentos este 3 luni.

Lipsa de răspuns la tratament se poate datora lipsei de administrare sau administrării incorecte, folosirii unor preparate ineficiente, persistenţa unor sângerări nediagnosticate, absorbţie intestinală ineficientă prin medicaţie concurentă, sau unui diagnostic incorect.

Calea intramusculară trebuie să rămână o cale de excepţie, recomandată însă la pacienţii cu lipsă de complianţă, intoleranţă la fier oral, afecţiuni intestinale severe (boli inflamatorii), hemoragii cronice (menometroragii, hemoglobinurie cronică) sau boli diareice acute. Se utilizează săruri ferice (fier polimaltozat) profund intramuscular, în 2-3 injecţii săptămânal, doza fiind calculată după formula:

$$\text{Doza totală de Fe} = \frac{\text{Hb ideală} - \text{Hb actuală}}{100} \times \text{volum sânge} \times 3,5 \times 1,5$$

În care:
volumul de sânge = 80 ml/kg
3,5 este conţinutul în mg de fier al unui gram de hemoglobină
1,5 este factorul de corecţie pentru asigurarea refacerii rezervelor de fier.
Făcând simplificările posibile, formula de calcul se transformă în:
Doza totală de fier = deficit de Hb × G × 4 (unde G = greutatea în kg).

Transfuzia de sânge are indicaţii restrânse pentru tratamentul formelor foarte severe cu valori ale hemoglobinei <4 g/100 ml. Se recomandă administrarea de sânge integral, într-o cantitate de 20 ml/kg/zi până la maxim 50 ml/kg/zi sau masă eritrocitară, într-o cantitate de 7-15 ml/kg/zi, cu un debit orar de maximum 2,7 ml/kg/oră.

Evoluţie şi prognostic

Evoluţia sub tratament este favorabilă. Răspunsul la tratamentul cu fier se materializează prin:

- în prima zi are loc refacerea enzimelor tisulare
- în a doua zi este iniţiat răspunsul medular
- din a 3-a zi până la sfârşitul primei săptămâni apare răspunsul reticulocitar,
- progresiv creşte valoarea hemoglobinei (cu 0,1-0,4 g Hb/100 ml/zi, timp de 7-10 zile, apoi cu 0,1-0,15 g/100 ml/zi), care se normalizează într-o lună
- depozitele de fier normalizându-se după 3-6 luni.

Bibliografie

1. Şerban M., Golea C., Cucuruz M. Pediatria. Editura Brumar, Timişoara, 1998.
2. Kliegman R., Stanton St., Geme J. et al. Nelson Textbook of Pediatrics Expert Consult Premium Edition - 19th edition. Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2011; XXI:1448-1458.
3. Proytcheva M.A. Diagnostic Pediatric Hematopathology. Cambridge University Press, New York 2011; I: 38.
4. Greer J., Arder D.A., Glader B. et al. Wintrobe's Clinical Hematology 13th edition. Ed. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2013; IV:587-617.
5. Hoffbrand V., Moss P., Pettit J. et al., Essential Haematology (Essentials) 5th edition. Ed. Blackwell Publishing, Massachusetts, 2006; 3:28-44.
6. Silverberg D.S. Anemia. In Tech, Croaţia 2012.
7. Hoffman R., Fruie B., McGlave P. et al. Hematology: Basic Principles and Practice 5th edition. Ed. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2008; IV:425-453.

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

32. INFECŢIILE PERINATALE

Sorin C. Man

Perioada perinatală este definită ca intervalul de timp din săptămâna 28 de gestaţie până la 7 zile postnatal. Prin *infecţie perinatală* în sens strict se înţelege infecţie transmisă embrionului/fătului sau nou-născutului imediat înaintea naşterii, în timpul naşterii sau imediat după naştere, iar *infecţia congenitală* se defineşte ca infecţie prezentă la naştere (transmisă oricând în timpul sarcinii sau în timpul naşterii). Deoarece în multe cazuri momentul exact al transmiterii infecţiei nu se cunoaşte, termenii de infecţie congenitală şi infecţie perinatală se utilizează ca sinonime[1-4].

Etiologie

Agenţii infecţioşi care produc infecţii uşoare sau subclinice la sugarii mari sau copii pot cauza boli severe la nou-născuţii care dobândesc aceste infecţii intrauterin sau imediat postnatal[4]. Acronimul TORCH se referă la un set de infecţii achiziţionate de făt prin transmisie transplacentară (T – Toxoplasma, O – others, R – Rubeola, C – *Citomegalovirus*, H – *Herpes simplex*)[4]. Etiologia infecţiilor congenitale/perinatale este reprezentată de:

- virusuri - virus rubeolic, virus citomegalic (CMV), virus herpes simplex (HSV), virus varicelo-zosterian, parvovirus B19, virus imunodeficienţa umană (HIV), virus hepatitic B, virus hepatitic C;
- bacterii - *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum, Mycobacterium tuberculosis*; streptococul de grup B;
- paraziţi (protozoare) - *Toxoplasma gondii;*
- fungi - *Candida*[3, 4].

Epidemiologie

Infecţiile perinatale/congenitale sunt o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate fetală şi neonatală[4].

Există 4 căi majore de **transmitere** a infecţiilor perinatale:

(1) infecţii hematogene *transplacentare* ale fătului datorate prezenţei în sângele mamei a virusului, bacteriei sau parazitului (virus rubeolic, CMV, HIV, parvovirus B19, virus varicelo-zosterian, *Treponema pallidum*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*);

(2) infecţii ascendente: din vaginul superior prin colul uterin, prin membranele amniotice (infecţii *transcervicale*; infecţii bacteriene după 12-18 ore de la ruperea membranelor amniotice);

(3) infecţia fătului în momentul naşterii: în momentul trecerii prin canalul vaginal infectat sau prin expunerea la sânge infectat (infecţii *intranatale*; de ex., CMV, enterovirus, HSV, hepatita B, HIV, virus varicelo-zosterian, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, streptococul de grup B, *Candida* spp.);

(4) infecţii *postnatale:* de la mamă (prin lapte matern, secreţie salivară etc.; de ex., CMV, enterovirus, HIV, virus varicelo-zosterian, streptococ de grup B, *Listeria monocytogenes*, *Candida* spp.)[3].

BCU MEDICINA LIBRARY

Mai mulţi agenţi infecţioşi pot să *traverseze placenta* şi să producă infecţii ale embrionului/fătului. Infecţia poate duce la avort spontan sau anomalii majore de dezvoltare[3].

Nou-născuţii se pot infecta (de la mamă) în timpul naşterii. Unii agenţi infecţioşi pot fi transmişi embrionului sau fătului în uter (prin ruperea prematură a membranelor), în timp ce trece prin canalul cervical sau chiar la scurt timp după naştere. Distincţia este importantă deoarece atunci când transmisia este în timpul sau imediat după naştere, se poate interveni medical pentru prevenirea infectării nou-născutului. În timpul naşterii, nou-născuţii sunt expuşi sângelui matern (fără protecţia barierei placentare) şi tractului genital matern. Din acest motiv, microorganismele care se transmit prin sânge (virusul hepatitic B, HIV etc.), cele care se transmit pe cale sexuală (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* etc.) şi microorganismele din flora normală a tractului genital (*Candida* etc.) sunt printre cele mai frecvent implicate în infecţiile nou-născutului[3].

Rata transmisiei in utero a agenţilor infecţioşi variază în funcţie de agentul infecţios, vârsta gestaţională în momentul infecţiei materne şi statusul imun al mamei. În general, infecţiile primare ale mamei în timpul sarcinii sunt mai periculoase comparativ cu reinfecţiile sau reactivările infecţiei. Infecţiile dobândite de către mamă la o vârstă gestaţională mai mică au consecinţe mai severe asupra produsului de concepţie[4].

Fătul şi nou-născutul sunt foarte susceptibili la infecţii, fenomen legat de imaturitatea imunităţii naturale şi a celei dobândite în momentul naşterii. Acest fenomen este şi mai evident la prematur. Trecerea IgG materne la făt, în special în ultimul trimestru de sarcină, conferă protecţie pasivă împotriva unor microorganisme. La prematuri, în special cei născuţi înainte de 30 de săptămâni de gestaţie, această protecţie pasivă este redusă[4].

Patogenie

Severitatea infecţiei la mamă nu se corelează cu severitatea infecţiei la făt sau nou-născut. Când infecţia este dobândită *ascendent*, agentul infecţios cauzează cel mai frecvent funizită (inflamaţia ţesutului conjunctiv al cordonului ombilical) şi corioamnionită şi poate duce la ruptura prematură a membanelor amniotice şi naştere prematură. Adesea se produce pneumonie fetală ca urmare a pătrunderii lichidului amniotic infectat în plămâni. În infecţiile transmise *hematogen*, cel mai adesea virale, adesea este infectată placenta cu deciduită şi vilită[4].

Manifestări clinice

Infecţiile dobândite în uter pot duce la decesul embrionului sau fătului, avort spontan, naştere prematură sau anomalii congenitale. Unele infecţii pot fi asimptomatice la naştere şi să devină clinic manifeste tardiv, în primii ani ai copilăriei. Multe infecţii congenitale au manifestări clinice comune: retard de creştere intrauterină, erupţii cutanate, hidrops, anemie, trombocitopenie, icter (colestatic), hepatosplenomegalie, corioretinită, cataractă şi malformaţii congenitale[1, 4].

Dar există şi manifestări relativ specifice pentru o anumită infecţie:

- calcifieri intracraniene în infecţia cu virus varicelo-zosterian, CMV şi *Toxoplasma gondii*;
- anomalii cardiace în infecţia rubeolică;
- anemie în infecţia cu *Parvovirus* B19 şi *Treponema pallidum*;

- cataractă în infecţia rubeolică, cu virus varicelo-zosterian şi *Toxoplasma gondii;*
- hydrops fetalis în infecţia cu *Parvovirus* B19 şi *Treponema pallidum;*
- microcefalie în infecţia cu CMV, virus varicelo-zosterian şi *Toxoplasma gondii*[1, 4].

Diagnostic

Diagnosticul etiologic al infecţiei perinatale se face prin izolarea în cultură a microorganismului, identificarea antigenului agentului infecţios în produse biologice, identificarea genomului agentului patogen prin PCR şi identificarea producţiei de anticorpi de către făt (IgM sau titruri crescânde de IgG)[3].

Rubeola congenitală

Epidemiologie

În condiţiile vaccinării universale, rubeola congenitală este rară în ţările dezvoltate, dar posibilă datorită acoperirii vaccinale incomplete şi călătoriilor. Rubeola congenitală este secundară infecţiei rubeolice materne în timpul sarcinii, virusul fiind transmis *transplacentar* embrionului/fătului. Riscul transmisiei infecţiei la făt este mai mare dacă infecţia maternă se produce în primul trimestru de sarcină sau după 30 de săptămâni de gestaţie. Riscul teratogen este mai mare dacă infecţia maternă se produce în timpul organogenezei. Infecţia dobândită în primele 4 săptămâni de gestaţie duce în 40% din cazuri la avort sau deces fetal intrauterin şi în 85% din cazuri la malformaţii congenitale. Dacă infecţia apare între săptămânile 13-16 de gestaţie, 35% din nou-născuţi vor avea anomalii congenitale. Infecţia după 16 săptămâni de gestaţie pare să nu cauzeze manifestări clinice[4, 5].

Etiologie

Virusul rubeolic este un virus cu ARN, fiind singurul membru al genului *Rubivirus* din familia *Togaviridae*. Există un singur tip antigenic de virus rubeolic, iar omul este singura gazdă naturală a virusului[5].

Manifestări clinice

Cele mai frecvente anomalii caracteristice asociate rubeolei congenitale sunt cele oculare (cataractă, retinopatie, glaucom, microftalmie), cardiace (persistenţa canalului arterial, stenoză periferică a arterei pulmonare, hipoplazie arterială), auditive (hipoacuzie neurosenzorială) şi neurologice (microcefalie, tulburări comportamentale, meningoencefalită, retard mental). În plus, sugarii pot să prezinte retard de creştere, hepatosplenomegalie, icter, trombocitopenie, osteopatie (radiotransparenţe osoase) şi leziuni cutanate purpurice. Nou-născuţii pot să fie asimptomatici la naştere, dar dezvoltă sechele clinice în primul an de viaţă[5, 6].

Explorări paraclinice

Confirmarea serologică a rubeolei congenitale este dificilă. Detectarea anticorpilor antirubeolici de tip IgM în sângele cordonului ombilical sau serul nou-născutului indică infecţie recentă, dar prezintă uneori rezultate fals-pozitive sau fals-negative. Este necesară astfel determinarea seriată a anticorpilor antirubeolici de tip IgG de-a lungul mai multor luni (la 3 luni şi 6 luni de viaţă). Persistenţa anticorpilor de tip IgG sugerează infecţia congenitală[1, 5].

Virusul rubeolic poate fi izolat din nazofaringe, sânge, urină şi LCR. Sugarii cu rubeolă congenitală au infecţie cronică şi elimină virusul în urină, scaun şi secreţii res-

piratorii timp de un an şi trebuie izolaţi cât timp sunt spitalizaţi şi să nu vină în contact, la externare, cu gravide susceptibile[1, 5].

Diagnostic

Istoricul de rubeolă al mamei în timpul sarcinii sau/şi manifestările sugestive de rubeolă congenitală (microcefalie, hepatosplenomegalie, adenopatie generalizată, trombocitopenie şi anomalii oculare) impun evaluarea etiologică. Diagnosticul de rubeolă congenitală necesită confirmare virusologică sau serologică[1, 5].

Tratament

Nu există terapie specifică pentru rubeola congenitală. Deoarece expunerea în primul trimestru de sarcină comportă un risc crescut de malformaţii congenitale, se ia în discuţie întreruperea sarcinii. Femeile care nu au fost expuse la rubeolă vor fi vaccinate imediat după prima sarcină pentru protecţia nou-născuţilor proveniţi din sarcinile viitoare. Nou-născuţii cu rubeolă congenitală dovedită sau suspectată trebuie evaluaţi complet (oftalmologic, audiologic, cardiologic şi neurologic) în momentul diagnosticului, dar şi în evoluţie, în vederea descoperirii anomaliilor asociate[5, 6].

Infecţia congenitală cu citomegalovirus

Epidemiologie

Infecţia cu citomegalovirus (CMV) este cea mai frecventă infecţie congenitală în ţările dezvoltate (0,5-1,5% din naşteri) şi cauza principală de hipoacuzie neurosenzorială, retard mental, retinopatie şi paralizie cerebrală. *Prevalenţa* infecţiei cu CMV este de 3-7 ori mai mare la sugarii născuţi din mame adolescente[7, 8].

Sursa infecţiei primare la femeile gravide este contactul sexual (inclusiv sărutul) şi contactul cu copii mici, în special cu cei îngrijiţi în colectivităţi[7, 8].

În cazul unei infecţii primare survenite la gravidă, rata transmisiei *intrauterine* a virusului la embrion/făt este de aproximativ 35%, cu cât infecţia se produce mai devreme în timpul gestaţiei, cu atât simptomele vor fi mai severe la naştere. Transmisia se poate produce datorită unei infecţii primare a mamei în timpul sarcinii sau se poate datora reactivării unei infecţii preexistente, infecţiei cronice sau reinfecţiei cu o nouă tulpină[6-8].

Infecţia se poate produce şi *intranatal* (contactul nou-născutului cu secreţii cervicale uterine, salivă, urină) sau *postnatal* de la mamă (prin alimentaţie la sân - lapte infectat cu CMV) sau de la alţi indivizi infectaţi (contact cu indivizi infectaţi sau prin transfuzie sanguină). Aceste infecţii (intra- şi postnatale) nu cauzează în general simptome sau sechele, deşi la prematuri poate să apară hepatita, pneumonia şi boală neurologică[4, 7, 8].

Etiologie

CMV este cel mai mare virus din familia *Herpesviridae* şi este ubicuitar, infectând aproape toţi indivizii de-a lungul vieţii. Totuşi, infecţia cu CMV produce boală doar la embrion/făt sau la indivizii cu imunodeficienţă celulară[7, 8].

Manifestări clinice

Manifestările infecţiei *congenitale* cu CMV variază de la complet asimptomatică, la decesul intrauterin al fătului. Aproximativ 10% din nou-născuţi cu infecţie congenitală cu CMV prezintă manifestări la naştere: retard de creştere intrauterină, microcefalie, trombocitopenie, peteşii, hepatosplenomegalie, hepatită, hiperbilirubinemie directă, calci-

fieri intracraniene periventriculare, corioretinită şi hipoacuzie (8%, chiar dintre asimptomatici). Mortalitatea este de 10-15% la nou-născuţii simptomatici. Un procent de 10% dintre sugari dezvoltă manifestări spre vârsta de 1 an, când se poate decela hipoacuzie neurosenzorială şi retard în dezvoltare[6-8].

Infecţia *intranatală* sau *postnatală* cu CMV nu produce manifestări clinice sau sechele neurologice[2, 7, 8].

Examinări paraclinice

Infecţia congenitală cu CMV este diagnosticată prin detectarea virusului în urină sau salivă. La *culturi* virale tradiţionale obţinerea rezultatului poate dura câteva săptămâni. Culturile rapide şi anticorpii monoclonali pentru detectarea precoce a antigenelor virale în ţesutul infectat, pot furniza rezultate în 24 de ore. Metoda *PCR* poate detecta cantităţi minime de ADN viral în urină[4, 7, 8].

Metodele *serologice* nu sunt satisfăcătoare pentru diagnosticul infecţiei congenitale cu CMV. Anticorpii specifici de tip IgG la nou-născut se pot datora transferului pasiv transplacentar de la mamă, iar metodele care detectează anticorpii specifici de tip IgM nu sunt suficient de sensibile şi specifice[4, 7, 8].

Radiografiile de craniu pot evidenţia calcifieri intracraniene periventriculare.

Diagnostic

Diagnosticul infecţiei congenitale (prenatale) cu CMV se bazează pe detectarea CMV prin *culturi* sau tehnica *PCR* în primele 2 săptămâni după naştere[7, 8].

Tratament

Terapia infecţiei congenitale cu CMV utilizează ganciclovirul şi valganciclovirul. Ganciclovirul i.v. la nou-născuţi cu simptome severe a fost urmat de lipsa progresiunii hipoacuziei. Medicamentul este indicat la nou-născuţii cu infecţie congenitală simptomatică (inclusiv semne de boală neurologică). Valganciclovirul se administrează p.o.[7, 8].

Infecţia perinatală cu virusul *Herpes simplex*

Epidemiologie

Infecţia neonatală cu virusul *Herpes simplex* (HSV) este achiziţionată de la mamă chiar înainte de naştere (infecţie ascendentă) sau în timpul naşterii, în momentul trecerii prin vagin *(infecţie intranatală)*. Prevalenţa infecţiei neonatale cu HSV variază între 1/3000 şi 1/20.000 nou-născuţi vii. Sugarii infectaţi cu HSV se nasc adesea prematur (40% din cei afectaţi au vârsta gestaţională sub 36 de săptămâni). Mama poate să prezinte herpes genital primar sau reactivarea unei infecţii secundare. Riscul infecţiei la naştere pentru un nou-născut pe cale vaginală dintr-o mamă cu herpes genital primar variază între 25% şi 60%, în timp ce riscul în cazul herpesului reactivat este mai mic de 5%. Riscul maxim de infecţie pentru făt este când infecţia genitală este contractată de către mamă aproape de momentul naşterii. Naşterea prin secţiune cezariană reduce riscul transmisiei intranatale a virusului[6, 9, 10].

Este posibilă mai rar şi transmisia *intrauterină* transplacentară[9, 10].

Boala mai poate fi contractată de nou-născut în maternitate de la un alt nou-născut infectat *(infecţie postnatală)*[9, 10].

Etiologie

Există două tipuri de virus *Herpes simplex*: tipul 1 şi 2. HSV-2 este responsabil de 90% din cazurile de herpes genital primar la adult şi de aproximativ 70-85% din infecţiile neonatale[9, 10].

Manifestări clinice

Infecţia contractată în primul trimestru de sarcină poate determina avort spontan şi naştere prematură[9, 10].

Se descriu 3 tablouri clinice ale infecţiei perinatale cu HSV:

(1) boală diseminată (pneumonie, hepatită, şoc)

(2) boală neurologică (letargie, febră, convulsii)

(3) boală localizată (cutanată, oculară, cavitate bucală).

Simptomele pot să apară oricând între naştere şi 4 săptămâni de viaţă, dar, de obicei, nou-născutul este asimptomatic la naştere. Momentul debutului este diferit pentru tablourile clinice descrise: 5-14 zile pentru boala diseminată şi localizată, şi 14-28 de zile de viaţă pentru boala neurologică. Când boala se manifestă din prima zi de viaţă sugerează infecţia intrauterină. Tablourile clinice descrise pot să se suprapună. În multe cazuri de boală diseminată sau neurologică, tardiv, se constată leziuni cutanate, oculare sau la nivelul cavităţii bucale[6, 9, 10].

Evoluţia cea mai favorabilă se observă la sugarii cu boală localizată, deşi recurenţele cutanate sunt obişnuite. Mortalitatea în cazul bolii diseminate sau neurologice este mare, chiar în condiţiile unei terapii corecte. Recurenţele sunt obişnuite şi trebuie efectuat examenul LCR de fiecare dată. Decesul se poate produce prin coagulare intravasculară diseminată, pneumonie sau encefalită[2, 9, 10].

Examinări paraclinice

Pentru diagnosticul infecţiei neonatale cu HSV probele pentru *culturi* trebuie obţinute din vezicule cutanate, nazofaringe, ochi, urină, LCR, scaun sau rect. Culturile pozitive obţinute din aceste locusuri după 48 de ore după naştere indică expunere intrapartum. *PCR* este o metodă sensibilă pentru detectarea ADN-ului viral în sânge, urină şi LCR, dar metoda poate furniza rezultate fals-negative din LCR dacă puncţia lombară s-a făcut precoce în evoluţia bolii (trebuie repetată dacă există suspiciune puternică de infecţie cu HSV)[4, 9, 10].

Diagnostic

Infecţia diseminată cu HSV trebuie luată în considerare la orice nou-născut cu manifestări de sepsis, disfuncţie hepatică severă şi culturi bacteriologice negative. Infecţia SNC cu HSV trebuie suspectată la orice nou-născut care prezintă febră, iritabilitate, convulsii şi LCR modificat[9, 10].

Tratament

Terapia de elecţie pentru infecţia neonatală cu HSV este cu aciclovir parenteral, timp de 14 zile celor cu boală localizată şi 21 de zile la cei cu boală diseminată sau neurologică. Aciclovirul trebuie administrat tuturor sugarilor suspectaţi sau diagnosticaţi cu HSV[2, 9, 10].

Profilaxie

Reducerea transmisiei HSV de la mamă la făt este posibilă prin contraindicarea naşterii vaginale la mame care elimină HSV în momentul naşterii, cu indicaţia de naştere prin secţiune cezariană în interval de 6 ore de la ruperea membranelor amniotice. Problema constă în a identifica femeile care elimină virusul în momentul naşterii. Culturile virale cervicale antepartum sunt un indicator slab pentru predicţia eliminării virusului în momentul naşterii şi nu se recomandă pentru a susţine intervenţia cezariană. Există femei asimptomatice care elimină virusul, chiar la infecţie primară. Naşterea cezariană nu este indicată în cazul mamelor asimptomatice cu antecedente de herpes, dato-

rită prevalenţei scăzute a infecţiei nou-născutului din mame cu infecţii recurente. În general, naşterea cezariană se indică la mame cu leziuni active în momentul naşterii[9, 10].

Infecţia perinatală cu Neisseria gonorrhoeae

Epidemiologie

Transmisia infecţiei cu *Neisseria gonorrhoeae* la sugar are loc, de obicei, *intranatal*, în momentul trecerii prin vagin când mucoasele fătului vin în contact cu secreţii infectate ale mamei, deşi s-au descris cazuri după naştere *cezariană*, în special în caz de ruptură prematură de membrane. Riscul de conjunctivită gonococică la un nou-născut provenit din mamă infectată este de 30% în absenţa profilaxiei cu nitrat de argint şi de sub 5% cu profilaxie[11, 12].

Etiologie

Neisseria gonorrhoeae este un diplococ Gram-negativ patogen doar pentru om[11, 12].

Tablou clinic

Infecţia cu *N. gonorrhoeae* la nou-născut afectează în special ochii *(ophthalmia neonatorum). Oftalmia gonococică* debutează după 3-7 zile de viaţă prin secreţii conjunctivale apoase, transparente, care devin rapid purulente, hiperemie conjunctivală marcată şi chemosis. Infecţia este de obicei bilaterală, totuşi un ochi poate să fie mai afectat clinic comparativ cu celălalt. Infecţia netratată disemineză la nivelul corneei (keratită) şi camera anterioară a globului ocular cu perforarea corneei şi cu cecitate[11, 12].

Alte localizări posibile ale infecţiei sunt abcesul scalpului şi vaginita. Infecţia poate lua şi formă de *boală diseminată* cu bacteriemie, artrită sau meningită[11, 12].

Examinări paraclinice

Diagnosticul trebuie suspectat când se observă diplococi Gram-negativi intracelulari în materialul analizat şi trebuie confirmat prin cultură. Se recomandă testarea pentru infecţie concomitentă cu *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* şi HIV[11, 12].

Tratament

Infecţia *localizată* se tratează cu o doză unică de ceftriaxonă parenteral. În cazul oftalmiei gonococice irigaţii oculare repetate cu clorură de sodiu 0,9%. Antibioticoterapia locală oculară singură nu este suficientă, iar asociată la terapia antibiotică parenterală este inutilă. Sugarii cu oftalmie gonococică trebuie spitalizaţi şi evaluaţi pentru boală diseminată (sepsis, artrită, meningită)[11, 12].

Boala *diseminată* se tratează cu antibiotice parenteral (ceftriaxonă/cefotaximă) timp de 7 zile (10-14 zile în caz de meningită)[2, 11, 12].

Profilaxie

Profilaxia oftalmiei gonococice se face prin administrare topică oculară de nitrat de argint, eritromicină sau tetraciclină la toţi nou-născuţii indiferent de statusul infecţios al mamei. Profilaxia cu nitrat de argint scade riscul de oftalmie gonococică la nou-născuţii din mame infectate, de la 30% la mai puţin de 5%. La sugarii născuţi din mame infectate cu *N. gonorrhoeae* se administrează în plus o doză unică de ceftriaxonă/cefotaximă[11, 12].

Infecţia perinatală cu *Chlamydia trachomatis*

Epidemiologie

Infecţia cu *Chlamydia trachomatis* este cea mai frecventă boală transmisă sexual. Majoritatea indivizilor infectaţi sunt asimptomatici. Prevalenţa microorganismului la

femeile gravide se situează între 6 şi 12%, dar poate ajunge până la 40% la adolescenţi. *C. trachomatis* se transmite la nou-născut în momentul trecerii acestuia prin vaginul mamei infectate, dar s-au raportat cazuri de transmisie după naşterea cezariană, la ruptură prematură de membrane amniotice cu o rată a transmisiei de aproximativ 50%. Riscul de conjunctivită la nou-născut este de 25-50%, iar cel de pneumonie 5-20%[13, 14].

Etiologie

Chlamydia trachomatis este o bacterie Gram-negativă, intracelulară, imobilă, având şi forme extracelulare[13, 14].

Manifestări clinice

Infecţia cu *C. trachomatis* poate avea consecinţe serioase asupra fătului şi nou-născutului: avort spontan, ruptura prematură a membranelor, naştere prematură, decesul fătului, deces neonatal, conjunctivită şi pneumonie. Nazofaringele este cea mai frecventă localizare a colonizării (70%). *Conjunctivita* neonatală cu *C. trachomatis* apare la 5-14 zile (chiar mai multe săptămâni) după naştere şi durează 1-2 săptămâni. Manifestările clinice variază de la conjunctivită uşoară la inflamaţie intensă cu edem. Aproape întotdeauna este bilaterală, dar poate fi mai intensă unilateral. Secreţiile conjunctivale sunt în cantitate minimă, corneea este rareori afectată, iar adenopatia preauriculară este rară. *Pneumonia* apare la 2-19 săptămâni după naştere şi se caracterizează prin absenţa febrei, tuse sacadată *(staccato)*, polipnee şi raluri. Weeezing-ul se întâlneşte rar. Nou-născutul poate să prezinte obstrucţie nazală şi otită medie. Radiografia toracică relevă hiperinflaţie cu infiltrate difuze[2, 13, 14].

Examinări paraclinice

Diagnosticul se face prin cultura materialului din raclajul conjunctivei; coloraţia Giemsa relevă prezenţa incluziilor intracitoplasmatice albăstrui la nivelul celulelor epiteliale. Mai sunt disponibile tehnica PCR şi teste antigenice rapide[4, 13, 14].

Tratament

Nou-născuţii cu conjunctivită şi/sau pneumonie sunt trataţi cu eritromicină p.o. timp de 14 zile sau azitromicină p.o. 5 zile. Terapia topică a conjunctivitei este ineficientă şi inutilă, fără a eradica *C. trachomatis* din nazofaringe, menţinând riscul de pneumonie[4, 13, 14].

Profilaxia topică cu nitrat de argint, eritromicină sau tetraciclină recomandată pentru profilaxia oftalmiei gonococice nu este eficientă în profilaxia conjunctivitei cu *C. trachomatis*[13, 14].

Infecţia congenitală cu *Treponema pallidum* (sifilisul congenital)

Epidemiologie

Sifilisul congenital apare cel mai frecvent ca urmare a transmisiei *transplacentare* a infecţiei cu *Treponema pallidum* la făt, în orice moment al sarcinii. Infecţia se poate transmite şi *intranatal* prin contactul nou-născutului cu şancrul mamei. Cu cât perioada dintre momentul infecţiei mamei şi apariţia sarcinii este mai lungă, cu atât scade probabilitatea transmisiei infecţiei la făt. Rata transmisiei este crescută (60-90%) în caz de sifilis matern primar sau secundar netratat, scade la 40% în sifilisul latent precoce şi este de sub 10% în caz de sifilis latent tardiv al mamei[15, 16].

Etiologie

Treponema pallidum este o bacterie spiralată (spirochetă), Gram-negativă, foarte mobilă. Nu creşte în cultură, se vizualizează prin microscopie în câmp întunecat[15, 16].

Manifestări clinice

Sifilisul congenital nu prezintă stadiu primar fiind o consecinţă a diseminării hematogene a *T. pallidum,* fiind similar cu sifilisul secundar al adultului[15, 16].

Consecinţele infecţiei congenitale cu *T. pallidum* pot fi: decesul fătului, deces neonatal, avort spontan, prematuritate, infecţie simptomatică şi infecţie asimptomatică. Aproximativ 60% dintre nou-născuţii cu sifilis congenital sunt asimptomatici la naştere[15, 16].

Sifilisul congenital se împarte în sifilis *precoce* (detectat sub vârsta de 2 ani) şi sifilis *tardiv* (detectat după vârsta de 2 ani). În lipsa terapiei, majoritatea sugarilor cu sifilis congenital precoce devin simptomatici în primele 3 luni de viaţă[2, 16].

Manifestările clinice ale sifilisului congenital *precoce* variază, dar pot include următoarele: hepatosplenomegalie, adenopatie, rinoree cu obstrucţie nazală persistentă, leziuni cutaneomucoase, leziuni osoase, erupţii, anemie hemolitică, trombocitopenie şi hidrops. Cele mai frapante leziuni sunt cele de la nivelul tegumentului, mucoaselor şi oaselor. Semnele precoce ale infecţiei constau în inapetenţă şi rinoree (rinita sifilitică). Rinoreea este mai severă şi persistă mai mult timp faţă de cea din răceala comună şi adesea devine sanguinolentă. Erupţia este maculopapuloasă, descuamativă, localizată palmar, plantar, peribucal şi perianal. Erupţia poate evolua spre vezicule sau, chiar bule. Sugarii cu afectare severă pot prezenta la naştere *hidrops* şi anemie severă, pneumonie alveolară severă şi manifestări de glomerulonefrită. Examinarea LCR poate releva pleocitoză şi proteinorahie crescută. Peste 90% din sugarii simptomatici prezintă modificări radiologice ale oaselor lungi de tip osteocondrită sau pericondrită[4, 15, 16].

Sugarii netrataţi, indiferent dacă sunt simptomatici sau nu la naştere, pot dezvolta sifilis *tardiv*, care implică SNC, sistemul osos, sistemul articular, dentiţia, ochii şi tegumentul. Sifilisul congenital tardiv nu este considerat contagios. Unele manifestări nu devin aparente decât la mulţi ani după naştere, cum sunt keratita interstiţială, surditatea, dinţii Hutchinson, bosele frontale, modificări ale primilor molari, nasul în şa, ragade şi tumefacţiile articulare nedureroase. Combinaţia (1) keratită interstiţială (2) surditate datorată afectării nervului cranian VIII şi (3) dinţi Hutchinson este patognomonică pentru sifilisul congenital şi se numeşte *triada Hutchinson*[2, 15, 16].

Examinări paraclinice

Testele pentru diagnosticul sifilisului se împart în teste serologice (nontreponemice şi treponemice) şi teste care evidenţiază direct microorganismul[16].

Testele *serologice nontreponemice* sunt simple şi detectează anticorpi nespecifici (nu sunt direcţionaţi împotriva *T. pallidum*) de tip IgM şi IgG, dar care reacţionează cu cardiolipina. Cele mai utilizate teste sunt determinarea reaginelor plasmatice rapide (RPR) şi testul VDRL *(Venereal Disease Research Laboratory)*. Aceste teste se utilizează pentru evaluarea iniţială, dar deoarece sunt uneori fals-pozitive, rezultatul trebuie confirmat printr-un test serologic treponemic[16].

Testele serologice treponemice determină prezenţa anticorpilor antitreponemici şi includ:

1) testul absorbţiei anticorpilor fluorescenţi antitreponemici (FTA-ABS), care poate detecta anticorpi de tip IgG sau IgM;

2) testul microhemaglutinării pentru *T. pallidum* (MHA-TP);

3) testul aglutinării particulelor de *T. pallidum* (TP-PA)[16].

Orice test serologic (nontreponemic sau treponemic) pozitiv la sugar poate să se datoreze transferului transplacentar de anticorpi de la mamă şi din acest motiv nu

certifică infecţia congenitală. Anticorpii nontreponemici transferaţi de la mamă dispar până la 6 luni de viaţă, în schimb cei treponemici pot persista 1 an sau chiar mai mult. Testele care detectează doar anticorpi treponemici de tip IgM sunt specifice pentru infecţia congenitală (anticorpii IgM nu traversează placenta), dar nu prezintă sensibilitate 100% deoarece nu toţi sugarii cu sifilis congenital produc anticorpi de tip IgM[15, 16].

Testele care detectează în mod *direct* microorganismul sunt: testul RIT, microscopia în câmp întunecat, testul direct al anticorpilor fluorescenţi (DFA-TP) şi coloraţia argentică. Testul RIT (*Rabbit Infectivity Test* - pasajul seriat al probei infectate pe testicule de iepure) este cel mai sensibil test, dar nu este utilizat în practică. Microscopia în câmp întunecat este singurul test pentru evidenţierea treponemelor viabile. Se utilizează pentru a examina exsudatul leziunilor. Treponemele pot fi identificate prin testul direct al anticorpilor fluorescenţi anti-*Treponema pallidum* (DFA-TP). Testul negativ nu exclude diagnosticul deoarece sensibilitatea lui este influenţată de numărul de microorganisme prezente în probă. Treponemele din probele tisulare pot fi vizualizate prin coloraţie argentică, dar aceasta este mai puţin specifică comparativ cu tehnica anticorpilor fluorescenţi[15, 16].

Niciun nou-născut nu trebuie externat din maternitate fără cunoaşterea statusului serologic al mamei cu privire la sifilis, status evaluat printr-un test serologic nontreponemic. Dacă mama prezintă test serologic nontreponemic pozitiv şi test serologic treponemic pozitiv nou-născutul este testat printr-un test serologic nontreponemic.

Nou-născutul/sugarul trebuie supus unei evaluări complete (şi tratat) pentru sifilis congenital în următoarele situaţii:

- titru seric nontreponemic cantitativ al nou-născutului de 4 ori mai mare comparativ cu al mamei;
- prezenţa manifestărilor clinice de sifilis la mamă sau nou-născut;
- mamă cu sifilis netratată sau cu terapie incertă;
- terapia mamei cu sifilis s-a efectuat cu mai puţin de 30 de zile înainte de naştere;
- titrul seric al mamei cu sifilis nu a scăzut de 4 ori după terapie;
- lipsă în urmărirea terapiei mamei cu sifilis.

Evaluarea completă a nou-născutului include examen obiectiv, examinarea histopatologică a placentei (test direct cu anticorpi fluorescenţi), hemoleucogramă, funcţia hepatică, examenul LCR (leucocite, proteine, test VDRL), test VDRL seric, radiografii de oase lungi, radiografie toracică, examinare oftalmologică, ecografie transfontanelară şi potenţiale evocate auditive[15, 16].

Diagnostic

Un caz *confirmat* de sifilis congenital este acela în care treponemele sunt demonstrate prin microscopie în câmp întunecat, anticorpi fluorescenţi sau coloraţii specifice la probele histologice *sau* titrul nou-născutului de anticorpi nontreponemici (IgG şi IgM) este de 4 ori mai mare decât al mamei *sau* nou-născutul prezintă un test serologic treponemic pentru anticorpi de tip IgM pozitiv. Diagnosticul se formulează mai frecvent pe baza testelor serologice[15, 16].

Un caz *suspect* (simptomatic sau asimptomatic) este acela în care mama cu serologie pozitivă nu a fost tratată, incorect tratată sau tratată cu mai puţin de o lună în

urmă faţă de naştere, *sau* nou-născutul din mamă seropozitivă are semne clinice, modificări ale LCR sau leziuni osoase pe radiografii[15, 16].

Tratament

Penicilina G administrată parenteral timp de 10-14 zile este terapia de elecţie a sifilisului congenital (inclusiv a neurosifilisului). Determinarea titrului de anticorpi non-treponemici trebuie repetată la 3, 6 şi 12 luni pentru a demonstra scăderea lor sub terapie. Sugarii cu neurosifilis trebuie monitorizaţi prin testare serologică şi a LCR la fiecare 6 luni, timp de minim 3 ani sau până LCR este normal[2, 15, 16].

Infecţia congenitală cu Toxoplasma gondii

Epidemiologie

Infecţia maternă cu *Toxoplasma gondii* apare în 0,1-0,5% din sarcini şi este de obicei asimptomatică. Se estimează că 1:10.000 până la 1:1000 din sugari sunt infectaţi cu *T. gondii*, 70-90% fiind asimptomatici[17, 18].

Sursele infecţiei materne sunt fecalele de pisică şi ingestia de carne infectată nepreparată sau insuficient preparată[17, 18].

Transmiterea infecţiei de la mamă la făt se face transplacentar ca urmare a infecţiei materne, de obicei acute. Infecţia fetală este rareori determinată de reactivarea infecţiei materne, secundară unei imunodeficienţe materne.

Rata transmisiei la făt a infecţiei acute materne este de aproximativ 30-40%, dar variază direct proporţional cu vârsta gestaţională la care are loc infecţia mamei; în jurul termenului, rata atinge valori de peste 90%. În schimb, severitatea manifestărilor infecţiei variază invers proporţional cu vârsta gestaţională la care a apărut infecţia maternă, leziunile fetale fiind mai probabil să apară dacă infecţia maternă se produce în lunile 2-6 de sarcină[17, 18].

Etiologie

Toxoplasmoza congenitală este cauzată de *Toxoplasma gondii*, un protozoar ubicuitar, intracelular[17, 18].

Manifestări clinice

Consecinţele infecţiei congenitale cu *T. gondii* sunt: deces fetal, naştere prematură, avort spontan (rar), infecţie simptomatică şi infecţie asimptomatică (asimptomatică cel puţin la naştere)[17, 18].

Decesul fătului apare în 10% din cazurile în care infecţia a apărut în primul trimestru de sarcină şi este rar dacă infecţia a apărut în trimestrul 3 de sarcină[17, 18].

Infecţia *simptomatică* se poate manifesta prin retard de creştere intrauterină, corioretinită, convulsii, icter, hidrocefalie, microcefalie, calcifieri intracraniene corticale difuze, hepatosplenomegalie, adenopatie, cataractă, erupţie maculopapulară generalizată, trombocitopenie şi pneumonie[17, 18].

Majoritatea sugarilor cu toxoplasmoză congenitală prezintă infecţie *asimptomatică* la naştere. Evaluarea specifică, oftalmologică şi neurologică poate pune în evidenţă unele anomalii. Chiar şi aceşti sugari asimptomatici la naştere pot dezvolta retard mental, tulburări de vedere şi tulburări de învăţare în decurs de luni sau ani[2, 17, 18].

Examinări paraclinice

Testele *serologice* sunt principalele mijloace de diagnostic în toxoplasmoza congenitală. Se pot determina anticorpi specifici de tip IgG, IgM, IgA şi IgE[17, 18].

Anticorpii specifici de tip IgG ajung la concentraţia maximă la 1-2 luni după infecţie şi rămân pozitivi timp nedefinit. Anticorpii materni de tip IgG traversează placenta şi pot produce pozitivarea testelor serologice la nou-născut[17, 18].

La sugarii la care se observă seroconversia (pozitivarea anticorpilor IgG) sau o creştere de 4 ori a titrului anticorpilor IgG, trebuie determinaţi anticorpii specifici de tip IgM pentru confirmarea diagnosticului. Testele serologice pentru anticorpii de tip IgM nu trebuie utilizate de rutină deoarece au în general specificitate redusă[17, 18].

Testul ELISA pentru anticorpi specifici de tip IgA este mai sensibil comparativ cu testul pentru anticorpi IgM[17, 18].

Este posibilă şi *izolarea* microorganismului din placentă sau sânge din cordonul ombilical; de asemenea, teste *PCR* pentru lichidul amniotic sau LCR[17, 18].

La sugarii suspectaţi de toxoplasmoză congenitală sau cu boală confirmată se indică evaluarea minuţioasă oftalmologică (examenul retinei), auditivă şi neurologică (ecografie transfontanelară, CT craniană, examinarea LCR)[17, 18].

Diagnostic

Prezenţa *modificărilor clasice* (hidrocefalie, corioretinită, calcifieri intracerebrale) sugerează diagnosticul de toxoplasmoză congenitală. Diagnosticul *serologic* se bazează pe: (1) prezenţa anticorpilor specifici de tip IgA sau IgM în primele 6 luni de viaţă *sau* (2) creşterea la sugar a anticorpilor specifici de tip IgG comparativ cu titrul mamei *sau* (3) persistenţa anticorpilor specifici de tip IgG după vârsta de 12 luni[17, 18].

Tratament

Toxoplasmoza congenitală (simptomatică sau asimptomatică) se tratează cu *pirimetamină* asociată cu *sulfadiazină*. Se indică suplimentarea cu *acid folic*. Durata terapiei este adesea prelungită până la 1 an de zile. Această terapie poate ameliora prognosticul pe termen lung[2, 17, 18].

Terapia infecţiei primare materne cu *spiramicină*, un antibiotic macrolidic, reduce transmisia infecţiei la făt cu 50%[17, 18].

Bibliografie

1. Gowen C.W. Congenital infections. In: Marcdante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, eds. Nelson Essentials of Pediatrics. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier 2011;p.258-64.
2. Thilo E.H., Rosenberg A.A. Infections in the Newborn Infant. In: Hay Jr W.W., Levin M.J., Deterding RR, Abzug MJ, Sondheimer JM, eds. Current Diagnosis & Treatment Pediatrics. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill 2012;p.57-64.
3. Smith PBBJ, D.K. Clinical Approach to the Infected Neonate. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed: Churchill Livingstone/Elsevier 2012;p.536-538.
4. Stoll B.J. Infections of the Neonatal Infant. In: Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E., eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2011;p.629-648.
5. Maldonado Y.A. Rubella Virus. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders 2012;p.1112-1117.
6. Pass R.F. Viral Infections in the Fetus and Neonate. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier 2012;p.544-548.

7. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2011;p.1115-1117.
8. Pass R.F. Cytomegalovirus. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders 2012;p.1044-1052.
9. Stanberry L.R. Herpes Simplex Virus. In: Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E., eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2011;p.1097-1104.
10. Prober C.G. Herpes Simplex Virus. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders 2012;p.1026-1035.
11. Darville T. Neisseria gonorrhoeae (Gonococcus). In: Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E., eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2011;p.935-940.
12. Hsu K.K., Rice P.A., Lieberman J.M. Neisseria gonorrhoeae. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders 2012;p.741-748.
13. Hammerschlag M.R. Chlamydia trachomatis. In: Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E., eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2011;p.1035-1038.
14. Darville T., Rours GIJG. Chlamydia trachomatis. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders 2012;p.883-889.
15. Patterson M.J., Davies H.D. Syphilis (Treponema pallidum). In: Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E., eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2011;p.1016-1023.
16. Rawstron S.A., Hawkes S.J. Treponema pallidum (Syphilis). In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders 2012;p.941-948.
17. McLeod R. Toxoplasmosis (Toxoplasma gondii) In: Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme III J.W., Schor N.F., Behrman R.E., eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2011;p.1208-1216.
18. Contopoulos-Ioannidis D., Montoya J.G. Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis). In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders 2012;p.1308-1317.

BCU IAȘI/CENTRA UNIVERSITARĂ

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL X

NEUROLOGIE

33. ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE

Ovidiu Alexandru Băjenaru

Accidentele vasculare cerebrale (AVC) reprezintă un concept care se referă la apariţia unor leziuni specifice în ţesutul cerebral ca urmare a scăderii semnificative cantitative şi ca durată a debitului sanguin cerebral în teritoriul unui vas sanguin cerebral (AVC ischemice) sau ca urmare a efracţiei unui vas sanguin intracranian (AVC hemoragice). Cel mai frecvent, aceste accidente se produc în teritoriul unui vas arterial, dar se pot produce şi în teritoriul venelor şi sinusurilor venoase cerebrale (trombozele venoase cerebrale). În sistemul nervos central se pot produce şi accidente vasculare ischemice sau hemoragice în teritoriul vaselor sanguine ale măduvii spinării (accidente vasculare spinale) dar acestea sunt mult mai puţin frecvente decât cele cerebrale, şi nu vor fi abordate în acest capitol.

Accidentele vasculare cerebrale reprezintă doar un domeniu din grupul **bolilor cerebrovasculare** (sau în sens mai larg şi mai cuprinzător al bolilor neurovasculare, deoarece se includ şi bolile vasculare ale măduvei spinării), fără ca cele două concepte să fie superpozabile, întrucât bolile neurovasculare includ şi afecţiunile propriu-zise (cronice/subacute/acute) ale pereţilor vaselor sanguine care pot genera sau nu un accident vascular cerebral (ex.: stenozele arterelor cervicale şi cerebrale, malformaţiile vasculare intercraniene ş.a.); adesea aceste afecţiuni ale vaselor cerebrale pot fi cauza accidentelor vasculare cerebrale – fapt deosebit de important din perspectiva terapeutică. În acelaşi timp, nu întotdeauna cauza unui AVC este o afecţiune primară a unui vas cerebral, dar în aceste situaţii producerea AVC implică un proces patologic care se realizează într-un teritoriu vascular cerebral (ex.: emboliile cerebrale cardiogene, trombofiliile, diatezele hemoragice ş.a.).

Accidentele vasculare cerebrale reprezintă o problemă de sănătate publică, deoarece reprezintă, funcţie de zona geografică a lumii, una dintre primele 3 cauze de morbiditate la nivel populaţional (în România este prima cauză de mortalitate la adulţi, pe acelaşi nivel cu bolile coronariene, conform statisticilor oficiale ale OMS). Dar este cel puţin la fel de important din punct de vedere al sănătăţii publice, faptul că AVC repre-

UNIVERSITY LIBRARY

zintă cea mai frecventă cauză de invaliditate în populaţia adultă, invaliditatea referindu-se nu numai la disabilitatea/handicapul fizic, ci şi cel mental (cca. 20-25% dintre supravieţuitorii unui prim AVC dezvoltă în următorii 5 ani o formă de demenţă). În acest context este relevant faptul că pe lângă efectele directe asupra ţesutului cerebral care determină deficitele focale caracteristice, bolile vasculare cerebrale (AVC şi majoritatea factorilor lor de risc) reprezintă factori majori de risc şi pentru exprimarea clinică a bolii Alzheimer şi a altor boli demenţiale.

De aceea cunoaşterea de către orice medic a problematicii accidentelor vasculare cerebrale este esenţială atât sub aspect etiopatogenic, cât şi din punctul de vedere al modalităţilor de diagnostic şi tratament.

Anatomia funcţională a sistemului arterial cerebral

Circulaţia cerebrală de aport arterial

Vasele care asigură aportul sanguin al creierului au la origine două sisteme arteriale: cele două artere carotide interne şi cele două artere vertebrale.

Fiecare **a. carotidă internă** provine din bifurcaţia a. carotide comune de fiecare parte (care la rândul lor au origini diferite: a. carotidă comună stângă se desprinde din arcul aortic, în timp ce a. carotidă comună dreaptă provine din bifurcarea trunchiului brahiocefalic, la fel ca şi a. subclavie dreaptă). Fiecare dintre cele două artere carotide interne asigură cca. 40% din debitul sanguin cerebral normal[1]. În traiectul lor laterocervical către baza craniului, aa. carotide interne nu dau naştere nici unei artere colaterale; fiecare dintre ele pătrunde în cutia craniană prin gaura ruptă anterioară şi urmează apoi traiectul scurt al canalului carotic care se găseşte în stânca osului temporal.

Fiecare **a. vertebrală** se desprinde din porţiunea proximală a ficărei artere subclavii (la rândul lor provenind direct din arcul aortic în stânga şi din bifurcaţia trunchiului brahiocefalic în dreapta), din care se desprinde în unghi drept având un traiect ascendent laterocervical. În acest traiect, fiecare a. vertebrală pătrunde, la nivelul apofizei transverse a vertebrei C6, în canalul osteofibros format prin suprapunerea găurilor apofizelor transverse ale vertebrelor cervicale până la vertebra C2, ocoleşte apoi masele laterale ale atlasului şi pătrunde în cutia craniană prin gaura occipitală mare în cutia craniană, având mai departe un traiect ascendent şi către linia mediană - dorsal de clivus şi ventral de trunchiul cerebral, urmând a se uni pentru a forma trunchiul unic al **arterei bazilare,** care asigură irigaţia tuturor structurilor encefalice din fosa cerebrală posterioară precum şi a porţiunii posterioare şi postero-bazale a emisferelor cerebrale. Împreună, aa. vertebrale şi a. bazilară cu ramurile lor formează **sistemul arterial vertebro-bazilar.** În traiectul lor extracranian, din aa. vertebrale se desprind arterele radiculare pentru măduva cervicală, precum şi ramuri pentru musculatura paravertebrală cervicală; imediat după pătrunderea aa. vertebrale în cutia craniană, din fiecare arteră se desprind câte două ramuri – respectiv *a. spinală anterioară* şi *a. spinală posterioară,* cu traiect recurent prin gaura mare occipitală care coboară în canalul spinal participând la vascularizaţia măduvei spinării (de regulă cele două aa. spinale anterioare se unesc şi formează o arteră spinală anterioară unică, iar cele două aa. spinale posterioare rămân separate). O altă particularitate anatomo-funcţională a aa. vertebrale, cu implicaţii hemodinamice adaptative importante - mai ales în condiţii patologice, constă în faptul că prin ramurile lor musculare din regiunea cervicală participă la realizarea

unor anastomoze de tip termino-terminal cu ramuri musculare din a. occipitală (ram al a. carotide externe).

O observaţie importantă, cu implicaţii funcţionale dar şi clinice este aceea că practic toate arterele care asigură irigaţia creierului îşi au originea în **arcul aortic** (prin trunchiul brahiocefalic, aa. carotidă comună stângă şi subclavie stângă), care uneori este sursa majoră a unor trombembolii cerebrale care dau naştere unor AVC ischemice de tip aterotrombotic.

După pătrunderea lor în cutia craniană, atât aa. carotide interne cât şi a. bazilară şi ramurile ei terminale (aa. cerebrale posterioare), participă la realizarea celui mai important sistem anastomotic pentru hemodinamica encefalului, care este **cercul arterial (poligonul Willis),** care este localizat la baza emisferelor cerebrale. Aa. carotide interne împreună cu aa. cerebrale anterioare (care derivă din aa. carotide interne) şi a. comunicantă anterioară (care uneşte între ele aa. cerebrale anterioare în porţiunea lor proximală) formează partea anterioară a acestui cerc arterial anastomotic în timp ce capătul distal al arterei bazilare şi porţiunea proximală a aa. cerebrale posterioare formează partea sa posterioară; aceste două componente sunt unite pe fiecare parte (dreapta şi stânga) de aa. comunicante posterioare care hemodinamic aparţin de sistemul bazilar deşi embriologic derivă din sistemul carotidian.

Ramurile terminale ale aa. carotide interne, care se distribuie spre irigaţia parenchimului cerebral sunt aa. cerebrale anterioare, aa. cerebrale medii (sylviene) şi aa. coroidiene anterioare. Dintre acestea, cea mai importantă ramură terminală ca debit şi mărime a teritoriului cerebral de distribuţie este a. cerebrală medie care continuă traiectul a. carotide interne deasupra planului poligonului Willis, având un traiect ascendent şi spre lateral. De importanţă majoră funcţional şi clinic este şi faptul că cea mai importantă colaterală a a. carotide interne este a. oftalmică ale cărei ramuri irigă n. optic şi retina (care sunt componente ale sistemului nervos central).

În interiorul cutiei craniene, din sistemul arterial carotidian intern şi din sistemul vertebro-bazilar, unite între ele prin intermediul poligonului Willis, se desprind ramuri care fie pătrund direct în teritoriul encefalic aflat în imediata apropiere a traiectului acestor artere mari (**aa. centrale/perforante** din poligonul Willis şi ramurile proximale acestuia şi **aa. paramediane** din aa. vertebrale şi bazilară în regiunea trunchiului cerebral), fie înconjoară suprafaţa emisferelor cerebrale (**ramurile corticale ale arterelor cerebrale**) şi respectiv componentele trunchiului cerebral şi cerebelul (**aa. circumferenţiale scurte** şi **aa. circumferenţiale lungi** - între care cele 3 artere cerebeloase au debitul cel mai important: **a. cerebeloasă antero-superioară, a. cerebeloasă antero-inferioară şi a. cerebeloasă postero-inferioară**); aceste artere se divid progresiv în artere din ce în ce mai mici care formează o reţea de artere piale la suprafaţa creierului şi, în cele din urmă, pătrund în unghi drept faţă de suprafaţa structurilor encefalice în ţesutul nervos pe care îl irigă prin ramurile lor terminale *(v. microcirculaţia cerebrală)*. Din punct de vedere hemodinamic, această clasificare este de maximă importanţă deoarece aa. centrale de la baza emisferelor cerebrale şi aa. paramediane se desprind în unghi drept direct din trunchiurile arteriale mari (în care circulaţia sanguină se face într-un regim de presiune crescută) ceea ce face ca stresul hemodinamic asupra pereţilor acestor mici artere terminale să fie crescut, în timp ce în ramurile arteriale terminale care se desprind din arterele corticale, regimul de presiune a curgerii

sanguine are valori semnificativ mai mici, astfel că şi vulnerabilitatea pereţilor acestor vase este mai mică. Acest fapt este de maximă importanţă la pacienţii cu hipertensiune arterială cronică, la care vasele cele mai vulnerabile la procesele degenerative arteriale de tip arteriosclerotic, mai mult decât de tip aterosclerotic (determinate de nevoia de adaptare la un regim presional cronic crescut peste valorile normale) sunt tocmai aa. centrale şi aa. paramediane, la nivelul cărora apare aşa-numita **boală de vase mici cerebrale** – care este cea mai frecventă cauză a *AVC lacunare, a hemoragiilor cerebrale şi a deteriorării cognitive şi comportamentale având ca expresie clinică extremă demenţele vasculare.* Leziunile caracteristice acestor tipuri de afecţiuni vasculare cerebrale sunt de aceea localizate în structurile profunde ale emisferelor cerebrale (ganglionii bazali, structurile diencefalului, capsula internă şi substanţa albă profundă) şi respectiv, ale trunchiului cerebral (în partea ventrală şi paramediană a acestuia). În acelaşi timp, aa. carotide interne, aa. vertebrale şi bazilară, ramurile poligonului Willis şi aa. cerebrale în segmentele lor proximale sunt cel mai frecvent afectate de procesul de ateromatoză (**boala de vase mari cerebrale**) care este cauza celor mai frecvente **AVC ischemice de tip aterotrombotic,** localizate cel mai frecvent în regiunea corticală şi substanţa albă subcorticală a emisferelor cerebrale, precum şi în zona de graniţă hemodinamică între teritoriul aa. corticale şi cel al aa. centrale.

Circulaţia cerebrală colaterală

Principalele sisteme adaptative hemodinamic prin care se poate asigura circulaţia colaterală la nivelul encefalului sunt:

- poligonul (cercul arterial) Willis
- anastomozele între ramurile aa. carotide externe şi cele ale aa. carotide interne şi vertebrale
- anastomozele leptomenigeale

Poligonul Willis *(v. mai sus)* este cel mai important sistem anastomotic funcţional dintre toate arterele intracraniene menţionate mai sus. Rolul funcţional major al acestuia este acela de a proteja ţesutul cerebral de consecinţele lezionale dezastruoase ale obstrucţiei uneia dintre arterele majore de aport de sânge arterial, prin echilibrarea hemodinamică în acest sistem comun de distribuţie a sângelui spre teritoriile terminale parenchimatoase. În condiţii normale, sângele din sistemul carotidian nu se amestecă cu cel din sistemul vertebro-bazilar, dar în condiţii patologice în care presiunea de aport sanguin scade într-una din arterele care participă la formarea acestui cerc arterial, se produce un fenomen de redistribuţie sanguină (hemoabatere) astfel încât ţesutul cerebral să nu sufere o scădere de aport de oxigen şi substanţe nutritive (cum se întâmplă cel mai adesea în cazul stenozelor asimptomatice sau chiar al ocluziilor asimptomatice ale unei artere carotide interne în regiunea cervicală). Însă în situaţii patologice mai severe, în care poligonul Willis devine nefuncţional (de exemplu prin leziuni multiple obstructive ateromatoase pe ramurile sale), o scădere a debitului pe una dintre arterele cervicale cu destinaţie cerebrală (relativ frecvent pe una dintre aa. carotidele interne) poate fi cauza unui infarct cerebral masiv.

Anastomozele între ramurile aa. carotide externe şi cele ale aa. carotide interne şi vertebrale au de regulă o semnificaţie funcţională mai scăzută, dar pot deveni semnificative în cazul obstrucţiilor arteriale de tip aterotrombotic cu dezvoltare lentă în timp, care permit o adaptare hemodinamică în cazuri individuale, care vor limita con-

secinţele lezionale la nivelul encefalului atunci când se instalează o obstrucţie vasculară majoră pe un vas de aport arterial către ţesutul cerebral. Dintre aceste anastomoze, cea mai importantă este cea care se realizează între a. oftalmică şi a. nazală internă prin intermediul a. angulare (care poate fi evaluată relativ uşor atât clinic cât şi prin examen Doppler transcranian). Sunt de menţionat de asemenea o serie de anastomoze între ramuri din arterele menigeale (în special din a. meningee medie – care provine din a. carotidă externă) şi ramuri provenind din aa. carotide interne.

Anastomozele leptomeningeale sunt realizate în spaţiul subarahnoidian între ramuri corticale de graniţă ale celor trei artere cerebrale majore: a. cerebrală medie, a. cerebrală anterioară şi a. cerebrală posterioară. Teritoriile de graniţă între aceste artere au o vulnerabilitate crescută în special în cazul aşa numitelor AVC hemodinamice, când presiunea de perfuzie cerebrală scade brusc; în acelaşi timp, dezvoltarea în timp a acestor anastomoze poate explica reperfuzia corticală mult mai bună în cazul unor pacienţi cu AVC ischemice, care contribuie la menţinerea viabilităţii unor zone de ţesut cerebral cortico-subcortical în interiorul unui infarct cerebral şi care reprezintă substratul anatomo-funcţional al limitării leziunilor sechelare post-infarct şi unei neurorecuperări funcţionale post-AVC mai bune în cazul acestor bolnavi.

Microcirculaţia cerebrală

După ce pătrund în parenchimul cerebral *(v. mai sus)*, cele mai mici artere - formate dintr-un strat de celule endoteliale separate de membrana bazală de tunica medie care conţine celule musculare netede şi tunica adventicială care conţine colagen, fibroblaşti şi terminaţii nervoase perivasculare, sunt înconjurate de o prelungire a piei mater; se formează astfel un spaţiu perivascular (spaţiul Virchow-Robin) care constituie de fapt o prelungire a spaţiului subarahnoidian *(care se poate observa şi la persoanele normale, sub forma unor discrete zone lineare perivasculare pe imaginile de IRM cerebrală T2-ponderate, şi care nu trebuie confundate cu zone de demielinizare)*. Pe măsură ce aceste arteriole pătrund mai profund în parenchimul cerebral, aceste spaţii dispar astfel încât membrana bazală a microvaselor (arteriole şi capilare) vine în contact direct cu prelungiri ale celulelor astrocitare. La acest nivel, capilarele cerebrale sunt formate dintr-un singur strat de celule endoteliale între care există joncţiuni strânse, aşezate pe membrana bazală. Acest tip de endoteliu – prezent la nivelul capilarelor cerebrale şi venulelor postcapilare, extrem de restrictiv şi selectiv faţă de pasajul de o parte şi de alta a sa a diferitelor substanţe chimice (macromolecule, neurotransmiţători, substanţe potenţial toxice) formează **bariera hemato-encefalică (BHE).** Funcţiile majore ale BHE sunt legate de asigurarea în condiţii optime a nutriţiei ţesutului nervos (în primul rând cu oxigen şi glucoză), de a permite evacuarea spre circulaţia venoasă a substanţelor rezultate din metabolismul celular, şi de a nu permite trecerea din sânge către ţesutul cerebral a substanţelor potenţial toxice asupra acestuia. În realizarea acestor funcţii un rol important îl are controlul hemodinamic local realizat prin funcţia endotelială normală (v. autoreglarea circulaţiei cerebrale) şi a pericitelor (celule cu proprietăţi contractile care se găsesc în raport strâns cu cele endoteliale la polul lor abluminal). Arteriolele şi capilarele intracerebrale au şi ele o importantă inervaţie locală, prin terminaţii nervoase care aparţin unor interneuroni locali cu originea în căi şi nuclei de reglare vegetativă din sistemul nervos central (*inervaţia intrinsecă*, diferită de inervaţia vaselor mari şi medii de la nivel pial care au o *inervaţie extrinsecă* cu originea în

ganglionii vegetativi şi senzitivi). Se remarcă de asemenea capacitatea BHE de a realiza într-o manieră controlată pasajul transendotelial al unor componente biochimice utile din sângele capilar (aminoacizi, glucoză, insulină ş.a.) prin intermediul unor transportori specifici precum şi de a elimina în mod activ prin aşa-numiţii "transportori de eflux", unele substanţe potenţial toxice (inclusiv unele medicamente). Nu mai puţin importantă este funcţia antitrombotică a endoteliului BHE (componentă a funcţiei endoteliale normale) prin care se asigură fluiditatea normală a circulaţiei capilare care, împreună cu reglarea hemodinamicii locale permit toate aceste schimburi biologice de substanţe în raport cu activitatea metabolică a diferitelor zone din ţesutul cerebral. O altă remarcă importantă este aceea că densitatea capilarelor cerebrale este în raport cu activitatea metabolică şi sinaptică locală; de aceea reţeaua capilară de la nivelul substanţei cenuşii a creierului (cortex cerebral şi cerebelos, ganglioni bazali, diencefal, nuclei) este semnificativ mai abundentă decât la nivelul substanţei albe.

Fiziologia circulaţiei cerebrale

O caracteristică de maximă importanţă a funcţiei cerebrale este capacitatea de menţinere a unui debit sanguin cerebral constant (normal de 54–55 ml sânge/100 g ţesut cerebral/min.) care să permită realizarea unei activităţi metabolice cerebrale normale - esenţială pentru existenţa întregului organism. În acelaşi timp, această mare capacitate adaptativă previne scăderea critică de aport de oxigen care apare sub limita minimă de presiune de perfuzie şi respectiv riscul de apariţie a edemului cerebral care apare la depăşirea pragului superior de adaptare presională. În esenţă, această adaptare presională se realizează prin modificarea rezistenţei în patul vascular cerebral, datorită vasomotricităţii cerebrale (vasodilataţie şi respectiv, vasoconstricţie) controlată de mecanismele de reglare ale acesteia, în funcţie de presiunea arterială de intrare, de nevoile metabolice, de activitatea sinaptică din ţesutul cerebral şi de reactivitatea endotelială. Capacitatea de menţinere a acestei constanţe a debitului sanguin cerebral (DSC) în limite largi de variaţie a presiunii arteriale sistemice (în condiţii normale între valori ale presiunii arteriale medii de 60–160 mmHg), poartă denumirea de **autoreglare a circulaţiei cerebrale.** Această autoreglare hemodinamică se realizează prin participarea a trei tipuri de mecanisme majore, care funcţionează în interdependenţă, dar care au o pondere funcţională diferită în diferitele segmente ale patului vascular cerebral (arterele mari cerebrale, arterele mici intraparenchimatoase şi microcirculaţia cerebrală):

◊ *mecanismele neurogene ale autoreglării circulaţiei cerebrale*
◊ *mecanismele metabolice ale autoreglării circulaţiei cerebrale*
◊ *reglarea dependentă de funcţia endotelială*

Mecanismele neurogene ale autoreglării cerebrale acţionează predominant la nivelul arterelor mari cerebrale şi al celor leptomenigeale, controlând vasomotricitatea în principal prin terminaţiile nervoase care formează inervaţia extrinsecă vasomotorie. Ele sunt funcţionale şi la nivelul vaselor mici intraparenchimatoase prin inervaţia intrinsecă a acestora, dar şi prin acţiunea directă a unor neurotransmiţători asupra receptorilor corespunzători localizaţi în peretele vascular. *Mecanismele metabolice* sunt esenţiale pentru adaptarea regională şi locală a debitului sanguin cerebral la nivelul vaselor mici intraparenchimatoase şi la nivelul microcirculaţiei cerebrale, funcţie de activitatea metabolică diferenţiată la nivelul diverselor structuri cerebrale în diferite momente ale

activităţii persoanei respective. Dependenţa faţă de nevoile metabolice se realizează prin semnalizarea biochimică dată de creşterea locală a concentraţiei tisulare a unor substanţe rezultate din activitatea metabolică, cu efect vasodilatator local: concentraţia ionilor de potasiu, bioxid de carbon, a adenozin-difosfatului (ADP), a ionilor de hidrogen (care determină scăderea pH-ului local). *Funcţia endotelială* este esenţială în toate segmentele patului vascular pentru reglarea vasomotricităţii cerebrale, în special prin monoxidul de azot endotelial rezultat din activitatea NO-sintetazei endoteliale. De aceea menţinerea integrităţii morfo-funcţionale a endoteliului vascular în circulaţia cerebrală este o condiţie majoră pentru autoreglarea circulaţiei cerebrale. În condiţii patologice, această funcţie este profund alterată de cei mai mulţi factori de risc vascular (HTA cronică, diabetul zaharat, dislipidemiile, inflamaţia cronică ş.a.) în sensul alterării vasomotricităţii locale şi a transformării protrombotice a funcţiei endoteliale. De aceea, atunci când survine un accident vascular cerebral (ischemic sau hemoragic) consecinţele hemodinamice şi reologice sunt diferite de la bolnav la bolnav, în funcţie de capacitatea patului său vascular de a se adapta la leziunile acute şi subacute atât la nivelul ţesutului cerebral afectat, dar şi de reactivitatea vasculară din vecinătatea focarului lezional şi la distanţă de acesta.

În condiţiile scăderii presiunii locale de perfuzie cerebrală, când s-a atins capacitatea maximă de vasodilataţie în patul vascular, deşi debitul sanguin local scade *(oligoemie)* nu se produce iniţial lipsa de aport de oxigen la nivel celular datorită unei rezerve metabolice determinată de creşterea ratei de extracţie a oxigenului din hemoglobină, astfel că nu apare implicit *ischemie* (fenomen biologic care se referă la *alterarea metabolismului celular determinată de scăderea aportului de oxigen intracelular sub un prag critic*).

În situaţia opusă, când presiunea de perfuzie creşte excesiv peste pragul superior care permite autoreglarea, vasele cerebrale nu mai sunt capabile de o vasoconstricţie adaptativă susţinută, ceea ce va duce iniţial la apariţia unui calibru vascular neomogen caracterizat prin segmente alternante, neregulate de vasodilataţie pasivă şi de vasoconstricţie reziduală iniţial adaptativă; menţinerea în continuare a presiunii crescute de perfuzie cerebrală va duce la o vasodilataţie pasivă, însoţită de leziuni ale endoteliului vascular şi efracţia BHE, urmată de extravazarea apei şi macromoleculelor din patul vascular cu apariţia edemului cerebral şi sângerărilor multiple în ţesutul cerebral (leziuni caracteristice de exemplu, encefalopatiei hipertensive).

Accidente vasculare cerebrale ischemice

Accidentele vasculare cerebrale ischemice (AVC ischemice) se definesc printr-o disfuncţie cerebrală focală generată de scăderea acută a debitului sanguin cerebral sub un prag critic, într-o regiune a encefalului. Pentru producerea acestei disfuncţii cerebrale este necesar ca scăderea de debit menţionată să fie suficientă cantitativ şi ca durată pentru a determina alterarea mecanismelor de autoreglare a circulaţiei cerebrale locale, în aşa fel încât aportul de oxigen în ţesutul cerebral să fie suficient de scăzut pentru a nu mai permite o activitate biologică normală la nivelul celulelor nervoase (neuroni şi celule gliale), **fenomen biologic** cunoscut sub denumirea de **ischemie** (care nu trebuie confundată cu oligoemia – *v. mai sus*). Din punctul de vedere al evoluţiei leziunilor din ţesutul cerebral astfel induse şi al manifestărilor clinice, AVC ischemice au

două forme: **atacul ischemic tranzitoriu (AIT)** şi **infarctul cerebral.** Dacă fenomenele de ischemie cerebrală focală sunt rapid reversibile printr-o reperfuzie locală spontană, astfel încât să nu se producă leziuni necrotice în ţesutul cerebral, fenomenele clinice sunt rapid reversibile în totalitate (de regulă în mai puţin de 1 oră), ceea ce caracterizează **atacul ischemic tranzitoriu (AIT)** - care este deci o formă reversibilă de accident vascular cerebral ischemic (concept acceptat şi promovat în toate ghidurile importante în vigoare în prezent pentru diagnosticul şi tratamentul AVC ischemic acut precum cele ale National Institute of Clinical Excellence, European Federation of Neurological Societies European Academy of Neurology şi European Stroke Organisation). Atunci când severitatea şi durata scăderii debitului sanguin în teritoriul unui vas cerebral sunt mai mari şi nu se produce o revascularizare eficientă într-un interval de timp suficient de scurt, în ţesutul cerebral apar leziuni necrotice în focar prin moarte celulară rapidă, ducând la constituirea unui **infarct cerebral** (care este forma definitivă, ireversibilă de AVC ischemic).

Din punct de vedere **fiziopatologic,** apariţia unui focar de necroză ischemică cerebrală presupune depăşirea posibilităţilor de autoreglare a circulaţiei cerebrale în teritoriul vasului afectat, concomitent cu o reacţie vasomotorie în vecinătatea focarului ischemic şi chiar şi la distanţă de acesta, determinată de declanşarea mecanismelor de autoreglare a circulaţiei cerebrale având un sens biologic protectiv pentru a limita extensia leziunilor necrotice dincolo de teritoriul vascular afectat. Un rol important în declanşarea acestor mecanisme îl au metaboliţii rezultaţi din zona infarctată (ionii de potasiu, ADP, bioxidul de carbon, scăderea severă a pH-ului local), reactivitatea funcţiei endoteliale (în particular la nivelul microcirculaţiei) ca şi mecanismele neurogene de autoreglare a circulaţiei cerebrale (inclusiv cele induse de prezenţa în cantităţi anormal de mari a unor neurotransmiţători, precum glutamatul). Drept consecinţă, în jurul zonei iniţiale de infarct se constituie o zonă de ischemie cu potenţial de reversibilitate (zona de penumbră ischemică), la periferia căreia se află o zonă cu debit sanguin scăzut, dar fără fenomene ischemice (zona de oligoemie), înconjurată de ţesut cerebral normal. În zona de penumbră ischemică, iniţial se pot distinge alte două zone: cea mai apropiată de focarul ischemic în care încă nu s-a produs moartea celulară, dar în care sunt leziuni degenerative ireversibile care vor conduce la necroză (zona care se poate pune în evidenţă prin IRM de difuzie - DWI) şi o altă zonă cu perfuzie alterată la un prag critic în care leziunile ischemice celulare sunt încă reversibile dacă se realizează spontan sau terapeutic o reperfuzie eficientă într-un timp cât mai scurt, astfel încât ţesutul cerebral de aici are un potenţial important de a fi salvat, limitând astfel zona de infarct (această arie tisulară se poate evidenţia prin IRM de perfuzie – PWI). Atunci când aria în care este o tulburare de perfuzie (evidenţiată prin PWI) este mai extinsă decât zona evidenţiată de DWI putem discuta despre aşa-numita arie de "mismatch", care înseamnă că în zona de perfuzie alterată există o porţiune de ţesut cerebral care poate fi salvată dacă se realizează o reperfuzie rapidă, sau dimpotrivă se poate necroza într-un al doilea timp şi să ducă la extensia zonei iniţiale de infarct dacă reperfuzia nu se poate realiza. Această zonă de "mismatch" este de fapt ţinta primordială pentru terapia imediată de reperfuzie în AVC ischemic acut, care însă presupune ca acest tip de intervenţie să se facă într-un timp suficient de scurt ("fereastra terapeutică de reperfuzie") până când nu s-a produs moartea celulară în zona de "mismatch" şi nu s-au produs microtromboze secundare în microcirculaţia locală, care să permită reperfuzia în acest teritoriu vascu-

lar – singurul care mediază aportul de oxigen prin BHE către ţesutul cerebral. Acest risc există, deoarece funcţia endotelială este şi ea profund alterată pe de o parte datorită acţiunii cronice a factorilor de risc vascular prezenţi de regulă la majoritatea acestor bolnavi, iar pe de altă parte disfuncţia endotelială - care permite o activare locală de tip protrombotic, este exacerbată în condiţiile ischemiei acute şi fenomenelor inflamatorii locale inerente leziunii acute a unităţii neurovasculare.

Un alt aspect esenţial al fiziopatologiei ischemiei cerebrale acute focale se referă la profundele alterări metabolice intricate cu cele inflamatorii care apar în zona de infarct cerebral şi mai ales în zona de penumbră ischemică. În esenţă, în condiţiile scăderii aportului de oxigen celular, scăderii pH-ului local, creşterii concentraţiei ionilor de potasiu şi a apariţiei infiltratului inflamator care se realizează prin migrarea celulelor leucocitare activate care traversează BHE, pe de o parte se pierde homeostazia normală locală a activităţii sinaptice (caracterizată printr-o hiperactivitate a glutamatului şi a receptorilor săi ionotropici, în special de tip AMPA şi NMDA, care amplifică fenomenele de moarte neuronală prin neuroexcitotoxicitate), iar pe de altă parte se pierde controlul activităţii ionice locale, în special a ionilor de calciu care pătrund în flux masiv intracelular (depăşind capacitatea celulelor de a menţine homeostazia intracelulară a calciului, astfel încât aceşti ioni liberi în citoplasmă produc o activare enzimatică necontrolată, care va duce la distrucţia componentelor structurale celulare şi moarte neuronală). Concomitent apare o activare necontrolată pe mai multe căi biochimice a stresului oxidativ care este extrem de agresiv şi contribuie suplimentar la aparitia morţii neuronale. Trebuie subliniat faptul că toate aceste dezordini metabolice sunt agravate de prezenţa concomitentă a hiperglicemiei şi a hipertermiei, care favorizează extensia zonei de infarct – observaţie cu importante consecinţe terapeutice, deoarece atât hiperglicemia, cât şi hipertermia trebuie scăzute prompt în orice formă de AVC acut.

Un alt aspect important al fiziopatologiei AVC ischemice se referă la reacţiile vasculare şi alterarea BHE generate de toate aceste fenomene, sintetic enumerate mai sus. La periferia zonei de ischemie se produce un fenomen de vasodilataţie reactivă care este maximal după câteva zile de la producerea evenimentului acut şi care stă adeseori la baza reperfuziei zonelor de ţesut nervos viabil din zona de penumbră ischemică; acest fenomen este cel mai adesea prezent în regiunea corticală de la suprafaţa zonei de infarct şi este posibil ca acest tip de reperfuzie să aibă consecinţe benefice mai ales la bolnavii la care în timp s-a dezvoltat o circulaţie colaterală prin anastomozele leptomeningeale *(v. mai sus)*. Dezvoltarea acestei vasodilataţii reactive este principala raţiune pentru care în accidentul vascular cerebral ischemic acut sunt contraindicate medicamentele cu efect vasodilatator, deoarece în acest fel fenomenul biologic compensator poate fi diminuat sau chiar contracarat printr-o vasodilataţie într-un alt teritoriu vascular normal care poate provoca "furt vascular" din teritoriul aflat deja în ischemie. Foarte adesea, mai ales în infarctele cerebrale mari, fenomenele fiziopatologice descrise mai sus alterează şi structura pereţilor vaselor din zona de ischemie cerebrală, fie la nivelul arteriolelor şi aproape întotdeauna la nivelul BHE, determinând extravazarea de sânge în interiorul zonei de infarct (transformarea hemoragică a infarctului cerebral ischemic), fenomen mai precoce şi mai frecvent în cazul infarctelor mari cardio-embolice.

Apariţia cascadei de evenimente patologice induse de instalarea brutală a ischemiei într-un teritoriu vascular cerebral, induce pe lângă fenomenele descrise mai

sus o redistribuţie a apei în ţesutul lezat, caracterizată în principal de pătrunderea apei în celulele ţesutului nervos printr-un fenomen citotoxic generat de alterările metabolice şi inflamatorii menţionate, având drept consecinţă apariţia edemului cerebral în zona de infarct, care uneori poate fi extrem de sever (mai ales în infarctele mari) producând un important efect de masă cu hipertensiune intracraniană şi deplasarea structurilor intracerebrale, care adesea reprezintă cauza de deces într-un interval de timp scurt, dacă nu se reuşeşte ca prin terapie medicamentoasă sau de decompresie chirurgicală (în cazul edemului sever neresponsiv la terapia medicamentoasă) să se reducă presiunea intracraniană.

Un alt aspect, legat de funcţionarea mecanismelor de autoreglare a circulaţiei cerebrale în condiţiile unui AVC ischemic acut, se referă la creşterea reactivă a tensiunii arteriale sistemice care reprezintă un fenomen adaptativ de redresare a perfuziei cerebrale în contextul apariţiei unei rezistenţe crescute în teritoriul vascular din focarul ischemic; de aceea acest tip de creştere tensională este diferit de HTA cronică, şi dacă nu depăşeşte o anumită limită care ar duce la alterarea suplimentară a autoreglării circulaţiei cerebrale, nu trebuie scăzută în primele ore - zile de la producerea AVC ischemic acut (decât dacă există alte raţiuni mai severe legate de riscul vital al bolnavului ca de exemplu coexistenţa unei disecţii de aortă, a unui infarct miocardic acut sau a unui edem pulmonar acut, sau intenţia de a face o terapie acută de reperfuzie prin fibrinoliză).

Etiologia AVC ischemice, ca de altfel a oricărui tip de AVC presupune o afectare prealabilă fie a peretelui vascular, fie existenţa unei surse emboligene, fie o afecţiune hematologică, sau combinaţii ale acestora.

În populaţia adultă din Europa şi America de Nord, majoritatea AVC sunt cele ischemice (cca. 70–80%)[2]. Cele mai frecvente AVC ischemice în această populaţie sunt de tip aterotrombotic, iar pe locul al doilea se găsesc AVC cardio-embolice. Alte cauze care ţin de patologia peretelui vascular sunt: disecţia de aa. cervico-cerebrale (cea mai frecventă cauză la bolnavii sub 45 de ani), trombangeita obliterantă, musculofibrodisplazia, angiopatiile inflamatorii (cel mai frecvent cu mecanism imun). Dintre afecţiunile cardiace, cea mai frecventă cauză de AVC cardioembolic este fibrilaţia atrială nonreumatismală (cea reumatismală este de asemenea o cauză majoră, dar astăzi este o afecţiune mult mai rară decât în trecut); alte cauze cardiace pot fi trombozele intraventriculare care pot să se constituie în cursul unui infarct miocardic recent sau într-un anevrism de ventricul stâng, stenoza mitrală (mai rar boala mitrală), endocarditele bacteriene şi non-bacteriene (ex. paraneoplazice), trombozele de auricul stâng, persistenţa de foramen ovale (mai ales când se asociază cu un anevrism de sept atrial) ş.a. Dintre afecţiunile hematologice care pot fi implicate în etiologia AVC ischemice (dar mult mai puţin frecvent decât bolile arteriale şi cardiace) menţionăm trombofiliile, policitemia vera şi mai rar alte boli hematologice însoţite de hipervâscozitate sanguină. Există un procent important de AVC ischemice criptogenice (cca. 15-20%) a căror etiologie nu poate fi identificată cu mijloacele de explorare clinică pe care le avem în prezent.

Mecanismul de producere al AVC ischemice este fie printr-un **proces trombotic** local intraarterial (fie pe o placă de aterom fisurată/ulcerată, fie ca urmare a unei disecţii arteriale locale) care determină obstrucţia unui ram arterial din circulaţia cerebrală, fie printr-o **embolie** dintr-o sursă emboligenă intraarterială (emboliile arterio-

arteriale în care cel mai adesea mecanismul este **trombo-embolic**) sau de la distanţă faţă de vasul afectat (emboliile cardiogene, emboliile paradoxale ş.a.), fie printr-un **mecanism hemodinamic** care presupune existenţa prealabilă a unei *stenoze arteriale* asociată cu o scădere bruscă a tensiunii arteriale, astfel ca presiunea de perfuzie cerebrală distal de stenoza arterială să scadă brusc şi să nu mai poată fi compensată de mecanismele de autoreglare a circulaţiei cerebrale.

Foarte des, aceste mecanisme etiopatogenice nu acţionează separat în cazul producerii unui AVC ischemic, ci intricat; de exemplu un pacient cu boala aterotrombotică poate face un infarct miocardic (prin tromboză coronariană) şi să aibă concomitent şi o stenoză de a. carotidă internă (până în acel moment asimptomatică), care să determine tulburări hemodinamice cerebrale determinate de disfuncţia acută de ventricul stâng având drept consecinţă apariţia şi a unui AIT sau chiar a unui infarct cerebral.

Din punctul de vedere al expresiei clinice şi al leziunilor produse în parenchimul cerebral, AVC ischemice recunosc două entităţi majore: **atacul ischemic tranzitoriu** şi **infarctul cerebral.** La rândul lor, infarctele cerebrale pot fi *simptomatice* sau *silenţioase.* Acestea din urmă nu au o expresie clinică acută în momentul producerii lor, dar ele pot fi identificate prin IRM şi prin cumulare devin simptomatice în sensul unei deteriorări clinice progresive în timp, manifestată prin: tulburări de mers, tulburări sfincteriene, depresie, deteriorare cognitivă progresivă până la apariţia unui sindrom demenţial.

Atacul ischemic tranzitoriu (AIT) este o formă de accident vascular cerebral ischemic, având aceiaşi factori de risc şi cauze ca şi infarctul cerebral, de care se diferenţiază prin reversibilitate clinică totală într-un interval de timp limitat şi suficient de scurt pentru a nu determina leziuni necrotice în ţesutul cerebral (evidenţiate prin examen imagistic de tip IRM). Definiţia operaţională actuală a AIT este, conform Ghidului din anul 2009 al American Heart Association/American Stroke Association[3]: "Un episod de scurtă durată de disfuncţie determinată de o ischemie focală cerebrală sau retiniană, ale cărui simptome clinice durează în mod tipic mai puţin de 1 oră, şi fără dovezi pentru un infarct acut". Singura diferenţă majoră faţă de infarctul cerebral este aceea că AIT nu determină leziuni structurale cerebrale (decelabile imagistic prin IRM, de preferat în secvenţa DWI)[2]. În acest demers diagnostic, se impune suplimentar nevoia unui diagnostic diferenţial cu alte condiţii neurologice cu manifestări paroxistice de durată relativ scurtă, precum: atacurile de migrenă, crizele epileptice focale, manifestări paroxistice ale sclerozei multiple.

Cel mai frecvent mecanism de producere al AIT este cel trombo-embolic, printr-o embolie plachetară arterio-arterială, dar poate fi şi o embolie de mici dimensiuni provenind din orice altă sursă emboligenă *(v. etiologia AVC)*, sau mult mai rar datorită unei tulburări de coagulare sau unei microangiopatii inflamatorii; un alt mecanism important de producere a AIT, dar mai puţin frecvent decât cel trombo-embolic este cel hemodinamic care presupune existenţa unei stenoze arteriale semnificative (de regulă mai mare de 60–70%), în condiţiile în care apare o scădere bruscă dar tranzitorie a tensiunii arteriale. Se poate observa deci, că AIT este relevant clinic pentru existenţa unei cauze care poate determina în egală măsură şi un infarct cerebral, riscul de apariţie al acestuia fiind foarte mare după producerea unuia sau mai multor AIT (cca. 50% dintre infarctele cerebrale care apar după unul sau mai multe AIT repetate se produc

în maximum următoarele 48 de ore)[4]. De aceea AIT este o mare urgenţă medicală care presupune explorarea imediată (clinic, imagistic şi de laborator) în vederea evidenţierii cauzei cu scopul instituirii unui tratament antitrombotic adecvat şi al factorilor de risc identificaţi pentru a preveni instalarea unui infarct cerebral (care este ireversibil). Definiţia de mai sus este deci una relativă însă doar strict operaţională practic, deoarece atrage atenţia asupra necesităţii de a interveni medical într-o fereastră terapeutică extrem de scurtă; relativitatea diferenţierii printr-un criteriu temporal între AIT şi infarctul cerebral rezidă în faptul că este posibil în practică să întâlnim pacienţi în situaţia în care reversibilitatea clinică a simptomatologiei este în mai puţin de 1 oră, dar IRM – DWI evidenţiază o leziune (fiind deci cu certitudine un infarct cerebral), dar este posibilă şi situaţia inversă în care la unii pacienţi reversibilitatea clinică să se producă în mai mult de 1 oră (dar mai puţin de 24 de ore), iar IRM-DWI să nu evidenţieze nici o leziune, şi care se comportă deci ca un AIT. Aceste observaţii subliniază nevoia imperioasă ca practic, în faţa unui AIT clinic definit prin durata reversibilităţii sale (indiferent că imagistica prin IRM-DWI este accesibilă sau nu), comportamentul medical de urgenţă să fie acelaşi ca în faţa oricărui AVC ischemic. Această atitudine se impune cu atât mai mult cu cât AIT reflectă o situaţie clinică mult mai instabilă (faţă de un infarct constituit) din punctul de vedere al fluctuaţiilor perfuziei cerebrale care ameninţă viabilitatea ţesutului cerebral afectat, ale cărei consecinţe nu pot fi riguros anticipate.

Infarctul cerebral (AVC ischemic constituit). Diferenţa majoră între infarctul cerebral şi AIT este aceea că, în cazul infarctului, tulburarea de perfuzie este suficient de severă pentru a determina necroza parţială sau totală a ţesutului encefalic din teritoriul de distribuţie al unui vas arterial.

Din punctul de vedere al dimensiunilor şi localizării infarctelor cerebrale, funcţie de tipul de vas afectat se pot identifica:

- **infarctele cerebrale majore** - de dimensiuni mari (de obicei localizate cortico-subcortical) care cel mai adesea sunt consecinţa bolii de vase mari cerebrale (de tip aterotrombotic) şi a emboliilor cardiogene;
- **infarctele lacunare** (cu dimensiuni de 2–20 mm, în teritoriul aa. centrale/perforante de la baza emisferelor cerebrale şi al aa. paramediane din trunchiul cerebral) care sunt consecinţa bolii de vase mici cerebrale, de cauză hipertensivă în imensa majoritate a cazurilor;
- **microinfarctele cerebrale,** cu localizare diferită de cele lacunare, şi care sunt consecinţa cel mai adesea a microangiopatiilor (de obicei inflamatorii), altele decât cele cauzate de HTA cronică.

AVC ischemice aterotrombotice sunt consecinţa procesului de ateroscleroză care foarte adesea afectează şi aa. cervico-cerebrale (aa. carotide interne, aa. vertebrale, trunchiul bazilar şi ramurile lor cerebrale majore) precum şi arterele în care acestea îşi au originea (arcul aortic, aa. carotide comune, aa. subclavii). De aceea în cazul acestor pacienţi, pe lângă etiologia aterotrombotică a AVC trebuie identificaţi şi factorii de risc ai bolii de fond, care trebuie riguros trataţi concomitent cu terapia de reperfuzie (când este posibil) şi cea antitrombotică. Cel mai frecvent aceşti pacienţi sunt cei care au HTA cronică, dislipidemie aterogenă, diabet zaharat, obezitate, sunt fumători, duc o viaţă cu activitate fizică redusă etc. Dintre aceştia, boala aterotrombotică a aa. cervico-cere-

brale se asociază cel mai frecvent cu HTA cronică de regulă însoţită de cel puţin un alt factor de risc, determinând ceea ce în clasificările bolilor neurovasculare mai poartă denumirea de boala aterosclerotică de vase mari. Este important de subliniat că în cazul acestor pacienţi trebuie făcută pe lângă evaluarea leziunilor vasculare cerebrale, o evaluare de risc vascular global, deoarece foarte adesea aceşti pacienţi au determinări lezionale în mai multe teritorii (cerebral, coronarian, periferic). Mecanismul de producere al AVC ischemice aterotrombotice este legat cel mai adesea de existenţa unor plăci de aterom instabile (fisurate, ulcerate, cu suprafaţă neregulată) mai frecvent în segmentul extracranian (cervical) al a. carotide interne, în segmentele intracraniene ale sistemului vertebro-bazilar, sau pe arterele mari intracraniene; nu trebuie ignorată posibilitatea ca la originea unui AVC ischemic aterotrombotic să fie o placă de aterom mare (de regulă de cel puţin 4 mm) la nivelul arcului aortic. Adesea o astfel de placă favorizează un proces de tromboză locală (aterotromboza), iar trombul astfel format fie produce obstrucţia arterei respective, fie se fragmentează şi determină o embolie arterio-arterială care va produce ocluzia unui ram arterial distal de originea sa. Mai rar, este posibil ca o placă de aterom ulcerată să favorizeze producerea unei disecţii arteriale locale urmată de constituirea unui hematom intramural care să producă obstrucţia arterială sau să antreneze apariţia unor embolii distale. O altă posibilitate este aceea a dezvoltării lente a unei stenoze ateromatoase segmentare pe una dintre aceste artere, care să se complice la un moment dat cu o tromboză locală sau, în condiţiile unei scăderi bruşte a tensiunii arteriale sistemice să determine un AVC hemodinanic. Consecinţele la nivelul ţesutului cerebral ale acestor mecanisme vasculare, se manifestă printr-o ischemie locală urmată de o disfuncţie clinică neurologică focală reversibilă (AIT) sau nu (infarct cerebral), mai mult sau mai puţin extinsă, funcţie de volumul de ţesut cerebral lezat şi de importanţa funcţională a structurii cerebrale afectate *(v. fiziopatologia AVC ischemic)*. De regulă, în acest tip de AVC, zonele cerebrale cel mai frecvent afectate sunt cele cortico-subcorticale, care determină semne clinice specifice teritoriului lezat, însoţite sau nu de alterarea stării de conştienţă (funcţie în principal de mărimea edemului cerebral aferent zonei de infarct şi de statusul morfo-funcţional anterior al creierului).

AVC lacunare reprezintă o entitate clinico-imagistică, care se referă la AVC de mici dimensiuni (cel mai adesea ischemice, dar este dovedit patologic şi imagistic prin IRM că mai rar pot fi şi AVC hemoragice lacunare) localizate în teritoriul aa. centrale/ perforante de la baza emisferelor cerebrale (care irigă ganglionii bazali, diencefalul, substanţa albă adiacentă acestora – în principal capsula internă) şi al aa. paramediane (în mod particular din regiunea bazei punţii). În peste 85% din cazuri, ele sunt consecinţa bolii de vase mici hipertensive generată de alterarea predilectă de tip arteriosclerotic a acestor artere la bolnavii cu HTA cronică, datorită particularităţilor lor hemodinamice *(v. mai sus)*. În 10-15% din cazuri însă infarctele lacunare pot fi consecinţa unor embolii de tip aterotrombotic din porţiunea proximală a arterelor cervico-cerebrale mari sau chiar a unor embolii cardiogene de mai mici dimensiuni[2]. AVC lacunare se pot manifesta clinic prin sindroame neurologice relativ caracteristice *(v. diagnosticul clinic)*, dar s-a demonstrat prin studii IRM sistematice la nivel populaţional faptul că un foarte mare număr de infarcte lacunare sunt silenţioase clinic în momentul producerii lor, dar au o importanţă clinică majoră deoarece contribuie în mod deci-

siv la deteriorarea progresivă fizică şi mentală până la o formă particulară de demenţă vasculară, atunci când se acumulează la pacienţii cu HTA incorect tratată sau netratată[5].

Întrucât ambele tipuri de afectare vasculară cerebrală descrise (boala de vase mari şi boala de vase mici) au ca factor de risc comun HTA cronică, adesea bolnavii hipertensivi fac şi infarcte lacunare şi infarcte cerebrale majore.

AVC cardioembolice reprezintă 20–40% dintre AVC ischemice, având de regulă o severitate crescută. Cauza lor cea mai frecventă este fibrilaţia atrială, care în plus este însoţită şi de un mare risc de recurenţă (cca. 10% pe an)[2]. De aceea, identificarea acestor bolnavi este extrem de importantă deoarece instituirea unui tratament de prevenţie secundară atrage o scădere importantă a recurenţelor de AVC (cca. 60% cu tratament anticoagulant oral). Aşa cum arătam mai sus *(v. etiologia AVC ischemice)* există şi alte cauze de AVC cardioembolice, care impun instituirea unui tratament corect antitrombotic (anticoagulant oral sau antiagregant plachetar, funcţie de tipul de afecţiune cardiacă) pentru prevenţia secundară a AVC. De regulă, AVC ischemice prin acest mecanism sunt asemănătoare ca localizare cu AVC majore aterotrombotice, având o tendinţă ceva mai crescută spre transformare hemoragică rapidă, datorită agresiunii mai mari asupra condiţiilor de perfuzie cerebrală consecutive instalării bruşte a obstrucţiei arteriale printr-un embol de regulă de dimensiuni destul de mari în raport cu lumenul vascular şi datorită riscului de migrare locală a trombului la nivelul segmentului vascular lezat.

Diagnosticul AVC ischemice

Diagnosticul AVC ischemice se bazează pe două componente majore: *examenul clinic şi examenul imagistic.* Realizarea diagnosticului corect şi rapid în aceste afecţiuni (ca de altfel în toate tipurile de AVC) este de importanţă capitală în cazul AVC acute, fiindcă succesul terapeutic (care se traduce în primul rând prin scăderea mortalităţii şi reducerea riscului de invaliditate majoră) depinde în mare măsură de această etapă, deoarece instituirea unui tratament care să limiteze (sau ideal să facă reversibile) consecinţele clinice invalidante sau cu risc vital, să prevină complicaţiile majore post-AVC şi să prevină recurenţele vasculare cerebrale sau cu altă localizare (în primul rând coronariene), depinde de o fereastră de timp foarte limitată de ordinul a 3-4 ore.

Sindroamele clinice determinate de AVC ischemice se pot clasifica în două categorii majore în funcţie de tipul de artere (mari sau mici) şi de localizarea lor în raport cu structurile cerebrale (profunde sau corticale). În acest sens se pot recunoaşte două categorii de sindroame, importante şi din punct de vedere clinic, evolutiv, fiziopatologic şi terapeutic: **sindroamele vasculare lacunare** şi **sindroamele vasculare corticale.**

a) Sindroamele lacunare *(v. mai sus definiţia fiziopatologică şi topografică)* pot fi subdivizate clasic în cinci forme clinice[6]:

- **Hemipareza pur motorie** (determinată de un infarct care poate avea multiple localizări: fie în teritoriul arterelor lenticulo-striate sau în cel al arterelor paramediane pontine sau paramediane din mezencefal, corespunzând braţului posterior al capsulei interne, unor fibre din coroana radiată, bazei punţii şi respectiv pedunculului cerebral; rareori localizarea poate fi în teritoriul paramedianelor bulbare – situaţie în care nu este afectată şi musculatura feţei);
- **Hemihipoestezia pură** (determinată de un infarct în teritoriul arterelor perforante talamice; este mai puţin frecventă decât hemipareza pur motorie);

- **Sindromul dizartrie-mână inabilă** (determinată de un infarct care poate avea două localizări: fie în teritoriul arterelor lenticulo-striate sau în cel al arterelor paramediane pontine, corespunzând braţului anterior sau genunchiului capsulei interne, respectiv bazei punţii);

- **Hemipareza ataxică** (determinată de un infarct care poate avea multiple localizări: fie în teritoriul arterelor lenticulo-striate sau în cel al arterelor paramediane pontine sau perforante talamice, corespunzând braţului posterior al capsulei interne, bazei punţii şi respectiv talamusului; s-au mai descris şi alte localizări, dar mai rare: în corona radiată, braţul anterior al capsulei interne, în cerebel);

- **Hemipareza senzorio-motorie** (determinată de un infarct în teritoriul arterelor lenticulo-striate corespunzând braţului posterior al capsulei interne şi talamusului; acest sindrom nu este atât de exclusiv specific doar infarctelor lacunare precum celelalte patru).

b) Sindroamele corticale recunosc foarte multe variante de manifestări clinice, funcţie de teritoriul cortical (şi subcortical adiacent) lezat prin infarctele de obicei de dimensiuni mult mai extinse în teritoriul arterelor corticale (respectiv circumferenţiale şi cerebeloase – în fosa cerebrală posterioară) şi al ramurilor lor piale terminale (care pătrund în substanţa albă subcorticală). Manifestările clinice sunt consecinţa alterării funcţiilor specifice ariilor cerebrale lezate (deficite motorii, deficite de sensibilitate, deficite de câmp vizual, tulburări de limbaj, fenomene apraxice, agnozice, mişcări involuntare, crize epileptice ş.a.) corespunzător teritoriului cortical de irigaţie al marilor artere cerebrale şi ramurilor lor corticale.

Fără a intra în detalii descriptive semiologice (având în vedere conţinutul sintetic şi limitat al acestei cărţi) putem să enumerăm următoarele mari sindroame clinice:

◊ **Sindroame corticale corespunzătoare teritoriului a. carotide interne**

▪ **Sd. de arteră coroidiană anterioară:** hemipareză, hemihipoestezie şi hemianopsie omonimă controlaterală;

▪ **Sd. de arteră cerebrală anterioară:** hemipareza controlaterală predominent crurală şi proximal brahială este elementul clinic cel mai sugestiv care se poate asocia şi cu alte tulburări neurologice: de sensibilitate, de limbaj, apraxie; când leziunile în acest teritoriu vascular afectează concomitent ambele aa. cerebrale anterioare pot să apară manifestări caracteristice clasicului "sindrom frontal", precum abulia, apatia şi mutismul (ceea ce nu se întâmplă niciodată în leziunile vasculare unilaterale, care de fapt sunt şi cele mai frecvente);

▪ **Sd. de arteră cerebrală medie (sylviană) totală** - asociază pe lângă semnele corticale şi semne clinice generate de leziuni în teritoriul profund al arterelor lenticulostriate: este determinat de leziuni cerebrale severe care afectează cca. 2/3 dintr-un emisfer cerebral, adesea însoţite de un important edem cerebral (uneori extrem de agresiv, "malign") care determină alterarea stării de conştienţă până la comă profundă cu risc vital în perioada acută a infarctului; semnele de focar somatice se manifestă controlateral (hemiplegie totală proporţională de tip capsular, hemianestezie, hemianopsie homonimă - aceasta din urmă evidenţiabilă doar la pacienţii conştienţi, paralizie controlaterală a privirii) asociate cu tulburări afazice (în leziunile emisferului dominant) sau neglijenţa vizuospaţială (în leziunile emisferului non-dominant), acestea din urmă evidenţiabile doar la bolnavii care păstrează starea de conştienţă, iar nespecific pot să

mai fie prezente uneori tulburări psihiatrice de acompaniament, cel mai adesea sub formă de delirium;

▪ **Sd. de arteră cerebrală medie (sylviană) – ramuri corticale superioare** - se manifestă asemănător cu cel de mai sus, dar fiind mai redus prin neafectarea teritoriului profund lenticulostriat, este mai rar însoţit de alterarea stării de conştienţă şi în mod caracteristic deficitul motor este de tip hemiplegie/hemipareză controlaterală predominent facio-brahială (deoarece proiecţia corticală a membrului inferior este în teritoriul a. cerebrale anterioare);

▪ **Sd. de arteră cerebrală medie (sylviană) – ramuri corticale inferioare** – se prezintă clinic prin neglijarea hemispaţiului controlateral (leziuni de emisfer non-dominant), hemianopsie sau cvadrananopsie controlaterală, tulburări afazice - mai frecvent de tip Wernicke (în leziuni de emisfer dominant), uneori agitaţie psiho-motorie şi/sau delirium.

◊ **Sindroamele din teritoriul vertebro-bazilar** sunt extrem de numeroase şi de o mare complexitate clinică, deoarece în acest teritoriu se găsesc structuri cerebrale variate şi care concentrează într-un volum relativ restrâns un mare număr de funcţii neurologice; în esenţă, aceste teritorii encefalice sunt reprezentate de trunchiul cerebral, cerebel, cca. 1/3 posterioară din emisferele cerebrale, diencefalul şi teritoriul hipocampic – structuri majore pentru controlul funcţiilor vitale, al funcţiilor sistemului nervos vegetativ (inclusiv activitatea cardiovasculară şi respiratorie), controlul motilităţii, controlul funcţiilor vizuale şi percepţiei cognitive vizuo-spaţiale, controlul funcţiilor instinctuale şi emoţionale, mare parte din controlul funcţiilor neuroendocrine, controlul stării de conştienţă, al unei importante părţi dintre funcţiile cognitive şi al tuturor conexiunilor dintre creier şi măduva spinării. De aceea infarctele care se produc prin **trombоza de ax arterial vertebro-bazilar** sunt de extremă gravitate, au o mare mortalitate şi puţine resurse terapeutice. Ele se manifestă prin deficite neurologice bilaterale, uneori precedate de AIT repetate "în basculă" cu sindroame neurologice alternante stânga-dreapta, şi urmate de instalarea unor deficite neurologice severe cel mai adesea însoţite de alterarea stării de conştienţă până la comă profundă şi semne de suferinţă a trunchiului cerebral manifestate prin alterarea funcţiilor nervilor cranieni (de regulă ipsilateral leziunii vasculare, sau bilateral însă nu neapărat simetric), alterări pupilare şi ale reflexelor de trunchi cerebral, crize de rigiditate în extensie uni- sau bilaterale, disfuncţii cardiovasculare severe şi în cele din urmă tulburări respiratorii de tip central care conduc la deces prin stop respirator ireversibil.

În leziunile obstructive ale **ramurilor colaterale ale sistemului arterial vertebrobazilar,** se pot distinge numeroase sindroame mai limitate, având prognostic vital şi de recuperare variabil (în funcţie de afectarea sau nu a structurilor cerebrale cu rol vital). Dintre aceste sindroame, cele mai importante şi mai bine conturate sunt:

▪ **Sindroamele aa. paramediane şi circumferenţiale din aa. vertebrale şi bazilară** – se pot manifesta printr-o serie de sindroame lacunare *(v. mai sus)* asociate sau nu cu o mare varietate de semne neurologice în mod caracteristic sub forma sindroamelor alterne: semne ipsilaterale de suferinţă a unuia sau mai multor nervi cranieni (care sugerează localizarea leziunii în sens rostro-caudal) şi semne controlaterale de suferinţă a căilor ascendente şi/sau descendente prin trunchiul cerebral (semne de "fibre lungi"). Dintre aceste sindroame alterne, cel mai frecvent întâlnit este **sindromul**

Wallenberg (sindromul lateral bulbar, sindromul retro-olivar) caracterizat prin tulburare alternă de sensibilitate termo-algezică (trigeminală ipsilateral, spino-talamică controlateral) asociată cu semne ipsilaterale de trunchi cerebral (sindrom Horner, sindrom cerebelos), sindrom vestibular, disfagie, singultus – care poate evolua rapid spre disfuncţia centrilor respiratori bulbari şi deces prin stop respirator central iresuscitabil.

- **Sindromul de a. cerebeloasă postero-inferioară** se poate manifesta prin vertij, nistagmus, ataxie, disfagie, dizartrie, paralizie a privirii, uneori poate asocia sindromul Horner ipsilateral (când leziunea ischemică se extinde în bulbul lateral);
- **Sindromul de a. cerebeloasă antero-inferioară** se prezintă clinic cu vertij, nistagmus, anestezie trigeminală, pareză facială periferică, sd. Horner, surditate unilaterală brusc instalată, ataxie – toate ipsilateral, iar controlateral poate apărea scăderea temperaturii cutanate şi senzaţie de durere în membre;
- **Sindromul de a. cerebeloasă antero-superioară** se manifestă prin vertij, nistagmus, sd. Horner şi ataxie ipsilateral, pareză controlaterală de nerv patetic, hemihipoestezie termo-algezică pe trunchi controlateral, uneori tremor ipsilateral;
- **Sindromul de a. cerebrală posterioară** poate fi prezent unilateral, dar adesea cele două artere sunt afectate bilateral concomitent datorită originii lor comune în capul rostral al arterei bazilare (aşa-numitul sindrom de "top de bazilară"); clinic există o mare varietate de manifestări, funcţie de extensia lezională şi structurile cerebrale afectate, ridicând adesea mari dificultăţi de diagnostic diferenţial inclusiv cu tulburări psihiatrice acute. Cele mai sugestive manifestări clinice pentru acest teritoriu vascular, care pot să se manifeste izolat sau în cele mai diverse combinaţii între ele, sunt: hemianopsia omonimă controlaterală fără afectarea vederii maculare (cecitate corticală cu ignorarea tulburării de vedere din partea pacientului, când sunt afectate ambele emisfere, pe fondul căreia pot sa apară halucinaţii vizuale), dezorientare topografică (aplanetopognozie), alexie fără agrafie cu tulburări afazice, hemihipo-/anestezie controlaterală, agnozii vizuale, tulburări de memorie (cauza cea mai frecventă a amneziei globale tranzitorii, când se manifestă doar ca AIT), delirium cu agitaţie psihomotorie.

Diagnosticul imagistic

Când pe baza istoricului şi a examinării clinice există suspiciunea de accident vascular cerebral acut/sau AIT, pacientul trebuie adus cu maximă urgenţă la cel mai apropiat spital unde există un serviciu de neurologie de urgenţă (de preferat care are inclus în structura sa şi o unitate de accidente vasculare cerebrale acute) şi cel puţin un aparat CT (tomodensitometrie) şi un laborator de analize biologice accesibile în urgenţă 24 de ore din 24, 7 zile din 7. Pacienţii cu suspiciunea de AVC/AIT trebuie să aibă acces imediat şi prioritate absolută la examinarea CT cerebrală, concomitent cu examinarea clinică neurologică şi prelevarea de probe biologice (recomandare de clasa I, nivel A în toate marile ghiduri de practică medicală actuale)[7]. Dacă se poate face examen IRM cerebral (în prezent nu este o recomandare minimală obligatorie) se recomandă utilizarea direct a secvenţelor de difuzie şi de perfuzie care pot să dea informaţii nu numai despre existenţa unei leziuni ischemice cerebrale (uneori încă nedecelabilă pe examenul CT sau IRM standard), dar şi despre extensia tulburării locale de perfuzie care iniţial nu se suprapune peste regiunea infarctată şi care permite astfel o selectare mai riguroasă a pacienţilor pentru terapia de reperfuzie prin fibrinoliză. În

cazul pacienţilor cu AIT sau AVC minor aparent spontan reversibil se recomandă (clasa I, nivel A) utilizarea de urgenţă şi a unei explorări vasculare neinvazive: ultrasonografie echo-Doppler extra- şi transcraniană (ECD şi TCD), în scopul decelării unor leziuni vasculare care potenţial au capacitatea să determine o recurenţă ischemică ireversibilă şi de mari dimensiuni într-un interval de timp scurt de la primul eveniment.

Importanţa examenului CT cerebral de maximă urgenţă este extrem de mare deoarece poate exclude cu certitudine un AVC hemoragic sau altă patologie care poate mima un AVC ischemic (inclusiv tumori cerebrale); astfel, în faţa unui pacient cu tablou clinic de AVC, chiar şi un examen CT cerebral aparent "normal" confirmă de fapt natura ischemică a accidentului şi permite instituirea de urgenţă a tratamentului adecvat. În cele mai multe situaţii însă examenul CT cerebral de urgenţă poate aduce mult mai multe informaţii deoarece tehnologia actuală permite adesea identificarea unor semne precoce tomodensitometrice care confirmă natura ischemică a AVC: ştergerea giraţiilor corticale într-o zonă a unui emisfer cerebral, ştergerea liniei de demarcaţie între cortex şi substanţa albă subcorticală într-o zonă a creierului, ştergerea unilaterală a "desenului" normal al structurilor din regiunea ganglionilor bazali, scăderea discretă a densităţii într-o zonă a creierului superpozabilă pe un teritoriu vascular şi care topografic corespunde cu localizarea semnelor clinice, prezenţa contrastului spontan al a. cerebrale medii lezate corespunzătoare tabloului clinic. În alte situaţii (de obicei după mai multe ore de la instalarea AVC) se poate observa o zonă clară de hipodensitate cerebrală superpozabilă pe un teritoriu vascular arterial. De asemenea, examenul CT cerebral în urgenţă aduce şi alte date extrem de preţioase pentru o decizie terapeutică adecvată: vizualizarea edemului perilezional şi mărimea acestuia, dacă edemul perilezional determină efect de masă (deplasarea şi distorsionarea structurilor cerebrale) şi cât de sever este acesta, uneori putând să apară aşa-numitul edem cerebral malign care nu cedează la tratament medicamentos şi care impune craniectomia largă decompresivă de urgenţă ca singura alternativă terapeutică pentru salvarea vieţii pacientului; vizualizarea unor elemente hemoragice în zona de infarct cerebral (transformarea hemoragică precoce) va contraindica o terapie de reperfuzie rapidă. Conform ghidurilor actuale[7] de diagnostic şi tratament examenul neurologic clinic şi examenul CT cerebral efectuate cu urgenţă maximă şi în fereastra terapeutică de timp optimă sunt suficiente pentru un diagnostic de certitudine de AVC ischemic acut şi pentru decizia de a face, sau nu, de urgenţă terapie de reperfuzie prin fibrinoliza cu rtPA. Pentru o decizie corectă, indiferent de tipul de AVC (ischemic sau hemoragic) pacientului trebuie să i se preleveze de urgenţă o serie de probe pentru laboratorul biologic (cel puţin: hemoleucograma completă, glicemia, ionograma serică, ureea serică, creatininemia, VSH, fibrinogenul seric, TGO, TGP, INR, aPTT, lipidele serice), şi să i se facă de urgenţă un examen electrocardiografic. Este de preferat ca în urgenţă să se măsoare sistematic la aceşti bolnavi saturaţia arterială în oxigen (prin puls-oximetrie în infraroşu). Pe lângă toate acestea, evident examenul clinic general este de maximă importanţă (inclusiv măsurarea TA, frecvenţei cardiace şi a temperaturii corporale) pentru evaluarea statusului general al bolnavului, decelarea unor comorbidităţi, unor complicaţii medicale deja existente şi a factorilor de risc care au creat condiţiile instalării AVC acut; în funcţie de aceste date, rapid obţinute în camera de gardă/departamentul de urgenţă, se pot solicita orice alte probe de laborator utile unui diagnostic corect, complet şi rapid. În unitatea de acci-

dente vasculare cerebrale acute în care pacientul va fi spitalizat şi tratat, monitorizarea electro-cardiografică, a TA şi a saturaţiei în oxigen trebuie făcută pentru cel puţin 24 de ore, mai ales dacă se recurge la terapia de reperfuzie.

Examenul ultrasonografic echo-Doppler al vaselor cervico-cerebrale nu se impune ca urgenţă de linia I; el este foarte util în cele mai multe cazuri după instituirea terapiei de urgenţă, mai ales dacă este cazul terapiei de reperfuzie. Acest examen presupune nu numai examinarea aa. carotide interne în segmentul cervical, ci şi al aa. vertebrale şi trebuie obligatoriu completat cu examenul Doppler transcranian (TCD) care oferă date extrem de preţioase despre hemodinamica cerebrală şi starea vaselor intracraniene. Acest tip de examinare este util în urgenţă în cazurile de AIT sau în condiţii etiologice particulare (uneori completat cu examen angio-RM şi/sau angio-CT) deoarece poate evidenţia leziuni majore ale peretelui vascular care impun o anumită atitudine terapeutică medicală sau intervenţională vasculară, precum în cazul ocluziilor acute de artere cervico-craniene proximale stenozelor arteriale semnificative hemodinamic – mai ales când sunt simptomatice, şi în cazul disecţiilor arteriale ale vaselor cervico-cerebrale ş.a. Este recomandabil ca atunci când se are în vedere o intervenţie vasculară (endarterectomie, angioplastie transcutanată ş.a.) preintervenţional să se efectueze şi o angiografie cu substanţă de contrast prin cateterism arterial, care este o investigaţie invazivă, dar care aduce informaţiile cele mai riguroase despre leziunile vasculare incriminate. În cazul suspiciunii de disecţie arterială într-un vas cervico-cerebral, metoda imagistică de elecţie este examenul IRM standard în regiunea gâtului (secţiuni axiale) care vizualizează cu maximă acurateţe hematomul din zona de disecţie din peretele arterial.

Echocardiografia transtoracică şi transesofagiană se recomandă doar în cazuri selectate când se suspicionează o sursă cardiacă emboligenă sau coexistenţa unei patologii cardiace sau de arc aortic semnificative[7].

Terapia de urgenţă în AVC ischemic

În realitate, etapele şi procedurile de diagnostic descrise mai sus constituie premisele esenţiale pentru o terapie corectă. În acest sens, nu trebuie uitat nici un moment că "timpul înseamnă creier!" şi că toate procedurile menţionate trebuie făcute rapid şi după un protocol foarte riguros, evitându-se în urgenţă gesturile medicale şi investigaţiile care nu aduc informaţii utile, dar care pot întârzia instituirea într-o fereastră de timp cât mai scurtă a unui tratament adecvat şi eficient al cărui scop este de a limita extensia leziunii vasculare cauzatoare şi, ori de câte ori este posibil, îndepărtarea ei printr-o procedură de reperfuzie (standardul în momentul de faţă în lume este fibrinoliza prin rtPA administrat în perfuzie intravenoasă cu terapie de urgenţă de primă linie, dar în situaţii particulare recent incluse incluse în ghidurile terapeutice şi reperfuzie prin proceduri intervenţionale neuroradiologice endovasulare), de a limita şi ideal de a reduce volumul de ţesut cerebral infarctat, de a preveni sau îndepărta complicaţiile medicale locale intracerebral şi pe cele sistemice (cardiace, respiratorii, metabolice, infecţioase etc.) care pot pune în pericol supravieţuirea bolnavului, sau pot agrava consecinţele invalidante ale accidentului vascular cerebral. De aceea, un neurolog trebuie să fie permanent prezent în departamentul de urgenţă al unui spital în care se internează pacienţi cu AVC acut[8, 9].

Ghidurile internaţionale de tratament al AVC[7, 10] recomandă ca toţi pacienţii cu AVC acut să fie trataţi într-o unitate de accidente vasculare cerebrale acute (indicaţie

de clasa I, nivel A). Cum din nefericire, din considerente administrativ-economice, în România numărul de astfel de unităţi este încă foarte redus, pacienţii cu AVC acute trebuie spitalizaţi şi trataţi în cel mai scurt timp de la producerea evenimentului acut în cea mai apropiată secţie de neurologie care asigură urgenţele specifice, într-un spital care are obligatoriu în dotare un aparat CT funcţional la orice oră şi în orice zi a săptămânii.

Terapia de urgenţă a AVC ischemic se poate sistematiza, conform ghidurilor actuale de tratament,[7, 10] în două categorii de proceduri:

1. măsuri terapeutice generale

2. măsuri terapeutice specifice

◊ **Măsurile terapeutice generale** se referă la:

• monitorizarea intermitentă a statusului neurologic, alurii ventriculare, TA, temperaturii corporale şi saturaţiei arteriale în oxigen pentru cel puţin 72 de ore, la pacienţii cu deficite persistente semnificative;

• administrarea de oxigen, dacă saturaţia sa scade sub 95%;

• monitorizarea şi corectarea permanentă a echilibrului hidro-electrolitic la pacienţii cu AVC severe şi/sau cu tulburări de deglutiţie;

• cel puţin în primele 24 de ore pentru menţinerea echilibrului hidric se foloseşte doar soluţie salină 0,9% şi nu se administrează soluţii glucozate (care facilitează extensia volumului de ţesut cerebral infarctat);

• în AVC acut nu se recomandă scăderea de rutină a tensiunii arteriale, ci doar cu multă precauţie atunci când valorile TA sunt extrem de ridicate (>220/120 mmHg) la măsurători repetate, sau atunci când coexistă alte condiţii cu risc vital care impun scăderea valorilor TA (insuficienţă cardiacă, edem pulmonar acut, disecţie de aortă, encefalopatie hipertensivă) sau pacientul are indicaţie de terapie de reperfuzie prin fibrinoliză sau proceduri;

• chiar şi în aceste condiţii de mai sus, valorile TA nu trebuie scăzute brusc;

• în situaţia în care există valori scăzute ale TA datorită hipovolemiei sau asociată cu o deteriorare neurologică a AVC acut, se recomandă utilizarea de substanţe de expandare a volumului plasmatic;

• se recomandă monitorizarea glicemiei, iar în cazul creşterii acesteia peste 180 mg/dl (>10 mmol/l) se va institui tratament de scădere prin titrare de insulină; dacă glicemia este scăzută excesiv, sub 50 mg/dl (<2,8 mmol/l) se va administra intravenos dextroză sau soluţie de glucoză 10–20%;

• se monitorizează temperatura corporală; în caz de febră (peste 37,5°C) se va institui tratament de scădere (medicamentos sau fizic) a acesteia şi se va căuta cu atenţie o infecţie comorbidă care va fi tratată prompt;

• nu se recomandă profilaxia cu antibiotice la bolnavii imunocompetenţi;

• terapia antibiotică trebuie utilizată adecvat la bolnavii cu stări infecţioase concomitente;

• heparinele cu greutate moleculară mică (sau heparina nefracţionată în doze mici s.c.) se poate institui la câteva zile de la debutul AVC, pentru profilaxia trombozelor venoase profunde şi a trombembolismului pulmonar; în acest sens, sunt de asemenea utile hidratarea corespunzătoare şi mobilizarea precoce, care în plus au rol şi în prevenţia pneumoniei de aspiraţie şi a escarelor de presiune;

• nu se recomandă administrarea profilactică de anticonvulsivante, decât în cazul în care pacientul a avut crize epileptice asociate AVC acut, pentru prevenirea recurenţelor lor;

• la pacienţii cu disfagie importantă se recomandă iniţierea realimentării cât mai precoce (în primele 48 de ore), prin sondă naso-gastrică; gastrostomia enterală percutantă (PEG) poate fi luată în discuţie nu mai devreme de 2 săptămâni de la producerea AVC.

◊ **Măsuri terapeutice specifice**

• terapia de reperfuzie cu rtPA administrat intravenos se va institui conform unui protocol specific, într-o fereastră terapeutică de maximum 4,5 ore de la apariţia primului semn clinic de AVC într-un teritoriu arterial dependent de sistemul carotidian; aceasta presupune ca toate procedurile de transport la spital, de diagnostic şi evaluare să fi exclus toate contraindicaţiile pentru acest tratament;

• înainte de fibrinoliză trebuie scăzute valorile tensionale sub 185/110 mmHg;

• pentru ocluzia de arteră bazilară, se poate face fibrinoliza prin administrare directă intraarterial, în cazuri selecţionate;

• în AVC ischemice acute care nu răspund la terapia prin fibrinoliză cu rtPA, se recomandă reperfuzie printr-o procedură intervenţională neuroradiologică endovasulară, într-o fereastră terapeutică de maximum 6 ore, mai ales dacă este vorba de ocluzii acute ale segmentului proximal al unei artere cervico-cerebrale (pentru aceste proceduri există protocoale terapeutice specifice);

• în primele 48 ore de la producerea unui AVC ischemic se recomandă aspirina pe cale orală în doză de 300 mg, cu excepţia cazurilor în care se decide fibrinoliza – situaţie în care nu se va administra aspirină sau alt antitrombotic în primele 24 de ore; nu se recomandă utilizarea unui alt antiagregant plachetar (singur sau în combinaţie) decât aspirina în AVC ischemic acut;

• nu se recomandă administrarea precoce a heparinei nefracţionate, a heparinelor cu greutate moleculară mică sau a heparinoizilor în AVC ischemic acut; heparinele cu greutate moleculară mică sunt însă recomandate abia după 24-72 ore de la debutul AVC, pentru prevenirea trombozelor venoase profunde şi tromboembolismului pulmonar (care reprezintă o cauză majoră de deces în perioada subacută şi cornică post-AVC, mai ales la bolnavii cu deficite mari care rămân imobilizaţi la pat);

• în cazul edemului cerebral malign şi a hipertensiunii intracraniene la bolnavii cu vârstă mai mică de 60 ani şi cu AVC ischemic acut, se recomandă craniectomia decompresivă largă în primele 48 ore de la debut, dacă hipertensiunea intracraniană nu s-a redus cu tratament osmolar anterior deciziei de intervenţie chirurgicală.

Neuroreabilitarea precoce după AVC

Neuroreabilitarea precoce după AVC este un concept care trebuie pus în practică cât mai sistematic, imediat după ce pacienţii devin stabili din punct de vedere neurologic şi sistemic. Ea trebuie începută după un program individualizat încă din perioada spitalizării în unitatea de AVC acute şi continuată apoi sistematic pe termen îndelungat cu ajutorul şi sub îndrumarea unei echipe medicale multidisciplinare condusă de către medicul neurolog, concomitent cu celelalte măsuri terapeutice de prevenţie secundară, ţinând seama de riscul vascular global, de complicaţiile medicale şi comorbidităţile bolnavului – aspecte pe care doar medicul neurolog le poate integra. Neuroreabilitarea după AVC (de orice tip) nu se referă doar la recuperarea deficitului motor, ci şi la recuperarea funcţiei limbajului, la recuperarea cognitivă, la recuperarea funcţiilor senzoriale şi sfincteriene, la recuperarea deglutiţiei, la recuperarea psihologică şi reintegrarea în limitele posibilităţilor restante post-AVC într-o viaţă cât mai activă

familială şi socio-profesională. Este un domeniu care, în prezent, cunoaşte o mare dezvoltare datorită progreselor în cunoaşterea aprofundată a mecanismelor neuroplasticităţii cerebrale, care în cazul particular al AVC ischemice sunt facilitate de o limitare şi reducere a ţesutului cerebral infarctat printr-o terapie de reperfuzie făcută corect şi în timp util, asociată cu reeducarea funcţională iniţiată precoce şi după un program strict personalizat.

Prevenţia secundară după AVC ischemic

Prevenţia secundară după AVC ischemic constituie o verigă de maximă importanţă, deoarece împreună cu un program de neuroreabilitare corect condus, s-a dovedit a fi condiţia esenţială de scădere a recurenţelor vasculare (cerebrale, coronariene, periferice) şi a scăderii riscului de deces de cauză vasculară. Principalele recomandări legate de prevenţia secundară sunt:

◊ **Controlul factorilor de risc**

• **Controlul sistematic al tensiunii arteriale** care după un AVC trebuie sa aibă ca ţintă 120 mmHg pentru TA sistolică şi 80 mmHg pentru cea diastolică; trebuie de asemenea remarcat că valori mai mici de 110 mmHg şi respectiv 70 mmHg, cresc riscul de evenimente vasculare dar şi pe cel de apariţie al demenţelor, mai ales la pacienţii cu stenoze arteriale ale vaselor cervicocerebrale; dintre medicamentele antihipertensive, conform datelor actuale din studiile clinice efectele benefice cel mai bine susţinute le au inhibitorii de enzima de conversie a angiotensinei II cu acţiune de lungă durată asociaţi cu diureticele, dar orice medicamente antihipertensive sau combinaţie de medicamente care controlează corect valorile tensionale ale unui bolnav, în raport cu particularităţile sale medicale şi afecţiunile asociate sunt recomandate;

• **Controlul adecvat al valorilor glicemiei şi tratamentul riguros al diabetului zaharat** (dietetic, stil de viaţă, medicamentos);

• **Controlul valorilor colesterolului seric şi al profilului lipidic,** având ca ţintă terapeutică scăderea LDL-colesterolului sub 70 mg/dl cu ajutorul unei statine, de preferat de generaţie mai nouă (atorvastatine, rosuvastatine) care, la doze mari, au de regulă şi un profil de siguranţă mai bun, pe lângă eficienţa dovedită atât în prevenţia primară cât mai ales în prevenţia secundară după AVC ischemic;

• **Descurajarea fumatului;**

• **Descurajarea consumului excesiv de băuturi alcoolice;**

• **Încurajarea activităţii fizice susţinute;**

• **Dieta hiposodată, cu un conţinut scăzut de grăsimi saturate, bogată în fructe şi alte vegetale proaspete, bogată în fibre vegetale;**

• **Scăderea în greutate;**

• **Tratamentul adecvat al apneii/hipopneii de somn** – dacă este prezentă

◊ **Terapia antitrombotică – obligatorie în prevenţia secundară**

• **Terapia antiagregantă plachetară** este practic obligatorie, dacă pacientul nu are indicaţie de tratament anticoagulant (indicaţie de clasa I, nivel A). Se preferă clopidogrelul singur, având ca alternativă în unele situaţii asocierea între aspirina în doză mică şi dipiridamol cu eliberare controlată în doză mare (clopidogrelul având un profil de siguranţă ceva mai bun)[11], în timp ce aspirina singură în doză antiagregantă rămâne o alternativă utilă. Terapia combinată clopidogrel plus aspirină nu este recomandată de regulă la pacienţii care au avut un AVC, deoarece studiul MATCH[12] a arătat la aceşti pacienţi un risc hemoragic crescut (inclusiv de hemoragii cerebrale);

există însă şi situaţii de excepţie în care această combinaţie poate fi utilizată şi la bolnavii care au avut un AVC ischemic: cei care au angină instabilă, care au avut în ultimul an un infarct miocardic non-Q, cei care au avut recent o angioplastie cu stent, uneori la cei cu stenoze carotidiene semnificative cu potenţial emboligen în etapa preintervenţională.

• **Terapia anticoagulantă cu dicumarinice (cu INR între 2 şi 3) sau cu anticoagulante non-anti vitamina K, antitromboticele noi (dabigatran, rivaroxaban, apixaban)** este recomandare de linia I la pacienţii cu fibrilaţie atrială; totuşi această recomandare trebuie aplicată cu multă prudenţă, este de evitat la pacienţii care au căderi frecvente, complianţă scăzută, crize epileptice incomplet controlate, sângerări gastrointestinale. De asemenea, terapia cu anticoagulante orale dicumarinice se recomandă şi în alte situaţii de AVC cardioembolice cu risc crescut de recurenţă nelegate de fibrilaţia atrială precum protezele valvulare metalice, cardiomiopatii ş.a. În afara AVC cardioembolice, de regulă anticoagulantele orale nu sunt recomandate, cu excepţia unor situaţii particulare, precum ateroamele mari aortice (mai ales la nivelul crosei), anevrismele fusiforme de a. bazilară, disecţiile de artere cervicale cu risc mare de recurenţă (în care sunt indicate şi antiagregantele plachetare, fără ca studiile să fi demonstrat superioritatea sau inferioritatea uneia dintre cele două clase terapeutice), foramen ovale patent asociat cu tromboza venoasă profundă dovedită sau anevrism de sept atrial (altfel, şi în foramen ovale patent medicaţia antiagregantă este de preferat).

◊ **Terapia chirurgicală şi intervenţională endovasculară**[7]

• **Endarterectomia** este metoda de elecţie în cazul stenozelor extracraniene simptomatice de a. carotidă internă, între 70-99%; un factor important de indicaţie al acestei proceduri este legat de performanţa medicală a centrului chirurgical în care se fac aceste intervenţii, care trebuie sa aibă o rată a complicaţiilor perioperatorii (totalitatea AVC şi decesele) sub 6% (indicaţie de clasa I, nivel A); endarterectomia carotidiană trebuie practicată cât mai curând după ultimul episod ischemic, de regulă în maximum 2 săptămâni. În situaţii particulare endarterectomia carotidiană se poate practica şi la stenoze simptomatice între 50–69%, dar numai în centre cu risc perioperator mai mic de 3%. Pre- şi postoperator se recomandă ca aceşti pacienţi să rămână pe medicaţie antiagregantă. Nu se recomandă intervenţia chirurgicală (şi nici intervenţiile de angioplastie percutanată) în stenozele arteriale carotidiene asimptomatice (la care indicaţia majoră este de medicaţie agresivă combinată: inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei II, statină în doză mare, antiagregant plachetar) cu o excepţie menţionată în cel mai recent ghid terapeutic[13] din anul 2012: endarterectomia în stenoza asimptomatică semnificativă hemodinamic la tineri fără alţi factori de risc vascular semnificativi.

• **Angioplastia carotidiană percutanată endovasculară cu sau fără stent,** este recomandată la pacienţi selecţionaţi cu stenoze carotidiene simptomatice semnificative hemodinamic, care practic sunt în afara indicaţiei de endarterectomie: contraindicaţii la endarterectomie, stenoze localizate într-o poziţie inaccesibilă procedurii chirurgicale, restenoza după o endarterectomie anterioară, stenoze post-iradiere; aceşti pacienţi trebuie să primească terapie cu clopidogrel şi aspirină preintervenţional şi cel puţin o lună postprocedural. Nu se recomandă această procedură în stenozele simptomatice intracraniene[14].

Accidente vasculare hemoragice

Deşi sunt mai puţin frecvente decât AVC ischemice (10–15% dintre toate AVC), având o incidenţă anuală în lume de 10–30/100.000 locuitori[15], importanţa lor clinică şi socio-economică nu este mai puţin imporantă datorită mortalităţii mari (între 15% în ţările dezvoltate economic precum SUA şi 90% în ţările cu nivel scăzut de dezvoltare)[16] pe care aceste tipuri de AVC încă o determină, precum şi datorită sechelelor invalidante care se manifestă la o proporţie semnificativă dintre supravieţuitori. În acest capitol vom discuta doar hemoragiile intracraniene spontane, non-traumatice, acestea din urmă fiind abordate clinic şi terapeutic în domeniul traumatologiei cranio-cerebrale.

AVC hemoragice recunosc două categorii mari de entităţi clinice, diferite atât din punct de vedere etiopatogenic, cât şi din punct de vedere al evoluţiei, complicaţiilor, prognosticului şi tratamentului:

1. **Hemoragiile cerebrale intraparenchimatoase (HC)**
2. **Hemoragiile subarahnoidiene (HSA)**

1. HEMORAGIILE CEREBRALE INTRAPARENCHIMATOASE

Etiologie. Cele mai multe AVC hemoragice sunt consecinţa modificărilor cronice ale calităţilor structurale ale pereţilor vasculari determinate în principal de HTA cronică, angiopatia amiloidă şi de malformaţiile vasculare (mai ales malformaţii arterio-venoase şi angioame cerebrale). Există o frecvenţă diferită a acestor cauze în raport cu vârsta pacienţilor: astfel la tineri care fac un AVC hemoragic cea mai frecventă cauză este reprezentată de malformaţiile vasculare, la adulţii de vârstă medie (50–70 de ani, categorie de vârstă cu incidenţa cea mai crescută a acestor AVC) principala cauză este boala de vase mici cerebrale determinată de HTA cronică, iar la vârstnicii peste 70 de ani cauza cea mai frecventă este angiopatia amiloidică legată de procesul de îmbătrânire. Există şi alte cauze de hemoragie cerebrală intraparenchimatoasă, a căror frecvenţă este mai scăzută, ceea ce nu înseamnă că ar avea o mai mică importanţă: tulburările de coagulare induse de medicamente anticoagulante şi/sau antiagregante plachetare, boli hematologice cu tendinţă la sângerare – mai ales la tineri, variaţii bruşte ale presiunii arteriale şi fluxului sanguin cerebral (o situaţie particulară fiind sd. de hiperperfuzie ce poate apărea după angioplastia chirurgicală sau percutană endovasculară a unei artere cervico-cerebrale pentru o stenoză arterială), folosirea unor medicamente simpatomimetice sau a unor droguri ilegale care determină apariţia unei vasculite medicamentoase (mai frecvent, cocaina şi amfetamina), insuficienţa hepatică, coagularea intravasculară diseminată, vasculitele infecţioase, hemoragiile intratumorale, infarctul cerebral venos (care întotdeauna este hemoragic), sd. hipereozinofilic idiopatic ş.a.

S-au identificat şi o serie de factori de risc în relaţie cu aceste cauze asociate cu frecvenţa mai mare a AVC hemoragice: HTA cronică, vârsta mai înaintată, sexul masculin, consumul cronic de alcool, medicaţia antitrombotică cronică (inclusiv aspirina), fumatul, toxicomaniile, diabetul zaharat, prezenţa alelelor ApoE2 şi ApoE4 (asociate şi cu angiopatia amiloidă şi cu formele cu debut tardiv ale bolii Alzheimer), prezenţa microsângerărilor cerebrale (cele mai multe asimptomatice dar relativ uşor de decelat astăzi prin secvenţele IRM-T2*).

Hemoragia cerebrală apărută ca urmare a bolii de vase mici determinate de HTA cronică (care duce la necroza fibrinoidă şi disfuncţia endotelială a peretelui arterelor mici perforante din circulaţia cerebrală) este forma clinică cea mai frecventă. Datorită

caracteristicilor topografice ale acestor artere mici, de rezistenţă, care au vulnerabilitate maximă în HTA cronică, şi hemoragia cerebrală hipertensivă are o serie de localizări mai frecvente, relativ caracteristice: în ganglionii bazali (mai frecvent în putamen), în talamus, în cerebel, în partea ventrală a punţii; aceasta nu înseamnă că alte localizări ale acestei forme etiopatogenice de AVC hemoragice sunt excluse. Hemoragiile cerebrale apărute ca şi consecinţă a ruperii malformaţiilor vasculare sau a angiopatiei amiloide sunt mai frecvent localizate, dar nu exclusiv cortico-subcortical (aşa-numitele hemoragii lobare). O menţiune particulară trebuie făcută pentru bolnavii cu boala Alzheimer care întotdeauna asociază o formă particulară de angiopatie amiloidă cerebrală şi la care adesea cauza finală de deces este un AVC hemoragic. Realitatea clinică este adesea mult mai complexă, deoarece la acelaşi bolnav se pot întâlni concomitent cel puţin două dintre cauzele enumerate mai sus, mai ales HTA cronică putând să fie asociată cu prezenţa unei malformaţii vasculare sau la vârstnici (cu sau fără boala Alzheimer) HTA este adesea asociată cu angiopatia amiloidă cerebrală. Există şi o formă mai rară de angiopatie amiloidă familială determinată genetic (prin mutaţie la nivelul genei APP) care poate determina hemoragie cerebrală la tineri.

Fiziopatologia hemoragiei cerebrale este mult diferită de cea a infarctului cerebral ischemic. În jurul vasului rupt, care constituie sursa primară de sângerare se acumulează un revărsat sanguin în interiorul căruia se activează spontan căile coagulării, având printre alte consecinţe majore eliberarea unei mari cantităţi de trombină. Pe de altă parte, hematomul astfel apărut va determina după un timp (în medie cca. 6–12 ore) un efect compresiv asupra vasului rupt oprind sângerarea primară, dar va genera distorsionări mecanice asupra structurilor nervoase şi asupra vaselor mici din jurul hematomului care iniţial antrenează un proces tranzitoriu de oligoemie în ţesutul nervos de vecinătate dar nu şi ischemie (aspect demonstrat fără echivoc în numeroase studii de imagistică funcţională); aceste fenomene mecanice locale asociate cu efectul agresiv citotoxic pe care trombina în special (dar şi alţi produşi provenind din hematom: ionii de fier feros, hemina, holotransferina) îl exercită asupra structurilor nervoase şi vasculare determină cel mai adesea necroze şi inflamaţie în pereţii microvaselor din periferia hematomului, care astfel pot sângera şi se constituie în surse secundare hemoragice responsabile de frecventa extensie a hemoragiei şi dincolo de primele 12 ore de la debutul sângerării iniţiale. Aceste fenomene complexe determină pe lângă extensia hematomului, apariţia edemului perihematom şi a fenomenelor de pierdere neuronală prin apoptoză în parenchimul cerebral aparent neinvadat de revărsatul hemoragic. La acestea contribuie fenomenele secundare de neuroexcitotoxicitate induse de eliberarea excesivă de glutamat în această zonă de ţesut cerebral, care duce la creşterea necontrolată a influxului celular de calciu şi alterarea funcţiilor mitocondriale cu prăbuşirea metabolismului energetic celular şi la apariţia stresului oxidativ; asocierea activării microgliale determină în plus exacerbarea locală a fenomenelor inflamatorii locale, care toate împreună antrenează o întreagă reţea de evenimente patologice celulare şi moleculare: activarea metaloproteinazelor (MMP) cu distrugerea locală a structurii funcţionale a barierei hemato-encefalice asociată cu modificarea expresiei aquaporinelor (AQ4) din membranele astrocitare, activarea TNFα şi altor interleukine şi citokine proinflamatorii, activarea complementului seric, activarea fenomenelor apoptotice care duc la importante pierderi neuronale şi gliale având repercusiuni directe asupra extensiei leziunilor din

ţesutul nervos, responsabile de manifestările clinice agravante ale AVC. Pe lângă extensia hematomului şi a leziunilor ţesutului nervos, un alt element major de gravitate cu valoare prognostică negativă este edemul cerebral care, pe lângă componenta vasogenă menţionată mai sus, are şi o importantă componentă citotoxică ce recunoaşte o dinamică particulară în timp (până la 14-21 de zile de la debut). La creşterea edemului mai contribuie şi alţi factori în afară de cei menţionaţi mai sus (distrugerea vaselor şi barierei hematoencefalice, tulburările microcirculatorii locale, alterarea funcţiei aquaporinelor), precum expulsia serului odată cu formarea hematomului şi creşterea presiunii hidrostatice locale, iar tardiv (către a 2-a – a 3-a săptămână de la debut) se mai adaugă şi efectele citotoxice ale produşilor de degradare a hemoglobinei din hematiile aglomerate în hematom; aceste date se corelează cu dinamica edemului de însoţire a hemoragiei cerebrale care se poate astăzi observa cu uşurinţă prin repetarea la intervale diferite a examenului CT cerebral.

Trebuie subliniat faptul că efectele hemoragiei cerebrale determină pe de o parte pierderea focală a unor funcţii neurologice care se manifestă clinic ca deficit neurologic focal, dar pe de altă parte determină o alterare globală a funcţiilor şi hemodinamicii cerebrale prin efectele fiziopatologice la distanţă descrise sumar mai sus, care împreună cu efectul de masă asupra trunchiului cerebral şi pierderea autoreglării circulaţiei cerebrale, sunt responsabile de gravitatea extremă a acestei afecţiuni cu prognostic vital foarte rezervat. În acest sens studiile clinice au constatat că din punct de vedere clinic, cei mai importanţi factori de prognostic negativ în raport cu supravieţuirea sunt: edemul sever mai ales dacă are o creştere rapidă, volumul crescut al hematomului şi forma sa neregulată, mai ales în asociere cu menţinerea unor valori persistent crescute ale TA, extensia intraventriculară masivă a revărsatului hemoragic, scorul stării de conştienţă Glasgow (CGS) scăzut asociat cu valori mari ale HTA la internare, localizarea infratentorială, hiperglicemia la internare, vârsta înaintată.

Diagnosticul AVC hemoragic se bazează pe **examenul clinic neurologic** şi general şi **examenul imagistic** (CT cerebrală obligatoriu, sau IRM când este posibil).

Examenul clinic neurologic constată un istoric cu debut brutal cel mai adesea, cu cefalee intensă şi apariţia unui deficit neurologic, adesea urmat de cădere şi alterarea rapidă a stării de conştienţă care poate evolua rapid până în stadiul de comă profundă; obiectiv se constată semne neurologice focale care indică localizarea leziunii hemoragice la care se adaugă semne de hipertensiune intracraniană, de suferinţă cerebrală difuză şi mai ales de trunchi cerebral (la pacienţii cu starea de conştienţă alterată). În acest stadiu, singura modalitate rapidă şi de certitudine pentru a confirma diagnosticul de hemoragie cerebrală este efectuarea de urgenţă a unui examen CT cerebral; în cazul AVC hemoragic se observă cu uşurinţă încă de la debutul său un revărsat sanguin hiperdens caracteristic, care tranşează diferenţierea cu infarctul cerebral. La fel ca şi în cazul discuţiei despre AVC ischemice *(v. mai sus)* examenul CT cerebral (sau IRM, când este posibil) exclude în plus şi alte patologii care pot mima un AVC (procese expansive intracraniene, encefalite ş.a.).

Evaluarea de urgenţă în etapa prespitalicească, în perioada transportului cât mai rapid spre cea mai apropiată unitate de AVC acute/sau secţie de neurologie de urgenţe, în camera de gardă/sau departamentul de urgenţă al spitalului, este în mare măsură asemănătoare cu cea descrisă în cazul AVC ischemice (inclusiv prelevarea anali-zelor biologice de laborator), evident însă că măsurile terapeutice specifice sunt diferite.

Recomandările în acest sens ale ghidurilor terapeutice internaţionale actuale ca şi cele din ghidul Societăţii de Neurologie din România[17, 18] sunt:

• Examinarea CT sau IRM cerebrală cu maximă urgenţă şi prioritate în departamentul de urgenţă (clasa I, nivel A);

• Examinarea imagistică angiografică non-invazivă (angio-CT, angio-RM, CT cu contrast) poate fi utilă pentru evaluarea leziunii cauzatoare a hemoragiei (clasa II-a, nivel B).

Tratamentul AVC hemoragic, care trebuie să se facă fie în unitatea de AVC acute, fie în unitatea de terapie intensivă neurologică (dacă pacientul are o deteriorare clinică rapidă, sau necesită asistenţă cardio-respiratorie), la fel ca şi în cazul AVC ischemic presupune două componente: **măsuri terapeutice generale** şi **măsuri terapeutice specifice.**

Măsurile terapeutice generale sunt asemănătoare cu cele din cazul AVC ischemice, cu o excepţie de importanţă majoră, care se referă la tratamentul HTA de acompaniament al hemoragiei cerebrale şi care trebuie tratată prompt dacă are valori mai mari de 180/110 mmHg (sau dacă presiunea arterială medie – MAP, este mai mare de 130 mmHg) astfel încât să se menţină o presiune de perfuzie cerebrală de peste 60 mmHg. În general, se recomandă o scădere relativ lentă a TA sistolice până la 140 mmHg, care este în general bine tolerată, dar cu monitorizarea personalizată clinică şi a TA. De asemenea, valorile TA trebuie constant controlate pentru prevenţia secundară a recurenţelor hemoragice, mai ales la bolnavii cu boală hipertensivă de vase mici, având ca ţinte terapeutice mai puţin de 140 mmHg pentru TA sistolică şi mai puţin de 90 mmHg pentru diastolică; la pacienţii cu diabet zaharat sau cu boală renală cronică, aceste valori-ţintă sunt ceva mai mici (130 mmHg şi respectiv 80 mmHg).

O serie de studii publicate în ultimii ani sugerează că mai ales la pacienţii care au avut o hemoragie lobară utilizarea statinelor pare să crească riscul de recurenţă hemoragică cerebrală – fără să fie însă un acord unanim între autori; de aceea se sugerează că utilizarea statinelor la aceşti bolnavi pentru prevenţia unor evenimente vasculare ischemice recurente trebuie făcută cu multă prudenţă şi numai dacă riscul de infarct miocardic îl depăşeşte pe cel de recurenţă a hemoragiei cerebrale (datele existente deocamdată nu au suficientă putere statistică pentru a fi incluse în ghiduri).

Recomandările specifice se referă pe de o parte la tratamentul medical, iar pe de altă parte la cel chirurgical. Principalele recomandări pentru **tratamentul medical** sunt:

• Pacienţii cu tulburări severe de coagulare prin deficite de factori de coagulare sau trombocitopenie severă trebuie să primească tratament de substituţie corespunzător, sau respectiv masa trombocitară;

• Pacienţii care fac AVC hemoragic fiind sub tratament cronic cu anticoagulante orale (având INR crescut excesiv) trebuie să primească substituţie cu factori de coagulare dependenţi de vitamina K asociat cu administrarea i.v. de vitamina K; factorul VIIa administrat singur nu înlocuieşte ceilalţi factori de coagulare, motiv pentru care nu se recomandă în administrare singulară la aceşti bolnavi, mai ales că dimpotrivă există un risc crescut de trombembolism.

• După încetarea certă a sângerării, se recomandă doze mici de heparină cu greutate moleculară mică administrată s.c., începând cu intervalul zilelor 1–4 de la debut, pentru prevenţia trombozelor venoase profunde şi a trombembolismului pulmonar.

În ceea ce priveşte **tratamentul chirurgical,** principalele recomandări ale ghidurilor internaţionale prevăd:

• La pacienţii cu hidrocefalie secundară şi cu alterarea stării de conştienţă se poate face drenaj ventricular;

• Rezultatele a două studii mari care au comparat prognosticul vital prin utilizarea evacuării precoce a hematomului comparativ cu tratamentul conservator medical nu au arătat nici un beneficiu suplimentar în favoarea chirurgiei (studiile STICH I şi II). Există totuşi o serie de observaţii clinice importante rezultate din analizele secundare, care chiar dacă nu au atins semnificaţia statistică, şi în aceste studii arată că:

o rata mortalităţii a rămas mai scăzută la pacienţii la care s-a făcut evacuarea precoce a hematomului;

o pacienţii care la internare aveau un prognostic mai rezervat, au răspuns mai bine la tratamentul chirurgical precoce decât cei cu prognostic iniţial mai bun;

o craniectomia largă decompresivă poate fi recomandată la pacienţii cu edem cerebral foarte mare, fără să existe însă studii concludente statistic în acest sens pentru bolnavii cu AVC hemoragic;

o pacienţii cu hemoragie cerebeloasă care se deteriorează neurologic sau fac fenomene compresive de trunchi cerebral, sau dezvoltă hidrocefalie obstructivă, beneficiază de evacuarea chirurgicală a hemoragiei cât mai repede posibil;

o se poate lua în consideraţie evacuarea hematoamelor mai mari de 30 ml, localizate la mai puţin de 1 cm profunzime faţă de scoarţă.

• În cazul malformaţiilor vasculare cerebrale, decizia de a face cura acestora (chirurgical sau endovascular – prin embolizare) se va lua numai după o analiză atentă a tipului de malformaţie, a localizării sale topografice şi a mărimii ei prin examen angiografic efectuat prin cateterism intra-arterial, în raport cu paricularităţile biomedicale ale bolnavului.

În ceea ce priveşte tratamentul de **recuperare post-AVC hemoragic,** sunt valabile aceleaşi recomandări ca în cazul AVC ischemice *(v. mai sus).*

2. HEMORAGIA SUBARAHNOIDIANĂ

Hemoragia subarahnoidiană (HSA) se referă la apariţia unui revărsat sanguin în spaţiul subarahnoidian în care în mod normal se găseşte doar lichid cefalorahidian (LCR). Din punct de vedere etiologic hemoragiile subarahnoidiene se pot subdiviza în două mari categorii: traumatice şi non-traumatice. Subiectul acestui capitol se referă doar la SAH non-traumatice, a căror sursă de sângerare primară este un vas sanguin care anatomic se află în spaţiul subarahnoidian sau în vecinătatea acestuia.

Etiologie. Cea mai frecventă cauză a hemoragiilor subarahnoidiene (cca. 85% din cazuri[19] este reprezentată de **anevrisme arteriale** intracraniene saculare (mai rar fusiforme sau micotice) care sunt anomalii ale pereţilor arterelor cu traiect prin spaţiul subarahnoidian intracranian, adică vase de transport de calibru mare sau mediu în care există o presiune crescută a sângelui circulant. Alte cauze de hemoragie subarahnoidiană non-traumatică sunt mult mai rare *(v. mai jos)*, motiv pentru care în acest subcapitol vom prezenta practic doar *hemoragia subarahnoidiană anevrismală* – afecţiune cu o etiopatogenie, evoluţie clinică, prognostic şi tratament distincte de alte tipuri de AVC. Alte cauze mai rare pentru HSA non-traumatică sunt[19]:

- hemoragia perimezencefalică (cu o etiopatogenie incomplet elucidată, ce pare a fi în relaţie cu unele anomalii venoase) – reprezintă cca. 10% din totalul cazurilor de HSA, şi de regulă are o evoluţie şi un prognostic mult mai favorabil decât HSA anevrismală; trebuie diferenţiată de HSA prin ruptura unui anevrism din peretele unei artere aparţinând teritoriului vertebro-bazilar;
- malformaţii arterio-venoase (MAV) intracraniene sau spinale;
- anevrisme arteriale micotice (se dezvoltă ca o complicaţie a endocarditei bacteriene, fiind de obicei localizate la o bifurcaţie arterială);
- anevrisme arteriale spinale;
- boala moya-moya;
- eclampsia;
- vasculite inflamatorii;
- disecţii de artere intracraniene;
- parazitare: gnatostomiaza
- hematologice: coagulopatii congenitale sau dobândite (inclusiv cele medicamentoase), siclemia;
- vasculite induse de droguri: cocaină, amfetamine;
- alte cauze rare.

Fiziopatologia dezvoltării anevrismelor intracraniene. În imensa majoritate a cazurilor, anevrismele arteriale intracraniene se datorează unor defecte focale (congenitale sau dobândite) de dezvoltare structurală a pereţilor arterelor intracraniene; nu rareori (25–50% din cazuri) un individ este purtătorul mai multor astfel de anevrisme - asimptomatice de obicei aflate în diverse stadii de dezvoltare. Procesul care precedă ruperea anevrismului la un moment dat (debutul clinic fiind de regulă brutal şi dramatic, în aparentă plină stare de sănătate) este unul îndelungat şi constă în mărirea progresivă a dimensiunilor sale sub efectul presiunii intraarteriale a sângelui circulant, concomitent cu subţierea peretelui anevrismal şi scăderea rezistenţei sale mecanice care culminează cu ruperea sa brutală fie spontan, fie precipitată de o serie de factori de risc: creşterea presiunii arteriale (uneori în urma unui efort fizic, coexistenţa HTA), infla-matori, toxici (cel mai frecvent fumatul), hormonali (scăderea nivelului estrogenilor) ş.a.

Anevrismele arteriale intracraniene au anumite localizări preferenţiale legate de ramurile poligonului Willis. Cele mai frecvente localizări sunt în partea anterioară ale acestui poligon (a. comunicantă anterioară, originea aa. cerebrale anterioare), apoi pe a. comunicantă posterioară, a. cerebrală medie (mai frecvent în regiunea văii sylviene), dar şi în porţiunea intracavernoasă a sifonului carotidian, la capătul rostral al a. carotide interne şi cel al a. bazilare; mai rar se pot întâlni anevrisme şi cu alte localizări: a. oftalmică, a. coroidiană anterioară, a. pericaloasă, aa. cerebeloase, a. cerebrală posterioară s.a. Aceste localizări au şi o importanţă semiologică deoarece în momentul iniţial al ruperii unui astfel de anevrism pot să apară semne neurologice focale, adesea tranzitorii care indică pe o bază clinică localizarea leziunii cauzatoare, dar care pot să şi preteze la confuzii de diagnostic cu un AIT.

Fiziopatologia HSA anevrismale este influenţată de mărimea şi severitatea sângerării şi o serie de factori biologici şi medicali individuali, inclusiv de comorbidităţi, intervalul de timp între producerea sângerării şi momentul diagnosticului şi instituirea tratamentului, medicaţie asociată ş.a. Apariţia brutală a revărsatului sanguin în spaţiul

limitat subarahnoidian are consecinţe severe asupra funcţiilor cerebrale prin creşterea bruscă a presiunii intracraniene însoţită de reducerea rapidă a fluxului sanguin cerebral, scăderea autoreglării circulaţiei cerebrale însoţită de vasospasm difuz care antrenează imediat un fenomen de ischemie secundară acută cerebrală determinat de scăderea globală a perfuziei în teritoriul microcirculaţiei cerebrale; aceasta antrenează alterarea barierei hemato-encefalice a cărei permeabilitate creşte anormal ducând la agravarea tulburărilor metabolice cerebrale şi la apariţia edemului cerebral difuz. Uneori, pe lângă aceste fenomene globale, datorită spasmului arterial reactiv la locul efracţiei anevrismale poate să apară tranzitor un fenomen de ischemie focală care se manifestă prin semne clinice neurologice focale în funcţie de localizarea anevrismului *(v. mai sus)*. În funcţie de severitatea tulburării metabolice determinată de ischemia difuză şi alterarea barierei hemato-encefalice, de hipertensiunea intracraniană (adesea însoţită de o hidrocefalie acută determinată de blocajul parţial al drenajului LCR, prin prezenţa sângelui în spaţiul subarahnoidian) şi de edemul cerebral rezultant, poate să apară sau nu şi alterarea stării de conştienţă (mergând până la comă profundă); în mod particular, mai ales la persoane mai vârstnice aceste tulburări metabolice cerebrale pot determina un tablou clinic particular şi înşelător manifestat prin tulburări psihiatrice uneori de intensitate psihotică brusc instalate (debutul "psihiatric" al HSA). Pe de altă parte, prezenţa masivă a sângelui într-un spaţiu extravascular determină rapid degradarea componentelor sale biochimice care antrenează apariţia a numeroşi mediatori chimici cu efecte enzimatice proteolitice, vasoactive, proinflamatorii, citotoxice (precum prezenţa în cantităţi foarte mari a trombinei şi a altor enzime neuro- şi vasotoxice). Toate aceste perturbări vor antrena în cascadă alte procese fiziopatologice responsabile de complicaţiile imediate şi la distanţă ale hemoragiei subarahnoidiene [ischemia cerebrală tardivă prin vasospasme la distanţă - topografic şi în timp, apariţia tulburărilor vegetative centrale, apariţia hiponatremiei prin perturbarea secreţiei peptidului natriuretic cerebral (BNP) şi posibilă secreţie inadecvată de ADH, apariţia hematoamelor în spaţiul subarahnoidian, dezvoltarea hidrocefaliei normotensive tardive] – toate de natură să pună în pericol supravieţuirea bolnavului. Pe lângă acestea, la nivelul versantului intravascular se dezvoltă o altă serie de fenomene fiziopatologice, determinate de declanşarea mecanismelor normale ale hemostazei în momentul efracţiei peretelui vascular; acest fenomen determină iniţial spasm vascular local *(v. mai sus)* şi amorsarea cascadei coagulării având ca sens biologic apariţia unui tromb intravascular care să oprească sângerarea, dar care este urmată de declanşarea fiziologică a cascadei fibrinolitice care să limiteze extensia trombului. Aceasta face ca într-un interval de câteva ore (chiar în primele 24 de ore) de la producerea hemoragiei iniţiale să crească posibilitatea de distrugere a trombului intravascular protector cu apariţia riscului de resângerare, care dacă se produce este de obicei fatală, şi care justifică necesitatea unui diagnostic şi tratament intervenţional al anevrismului rapid, ori de câte ori starea pacientului o permite, tocmai pentru a preveni activarea acestei cascade complexe de evenimente cu risc vital.

Diagnosticul HSA se bazează pe tabloul clinic care adesea este foarte caracteristic: cefalee atroce instalată brutal (descrisă tipic drept "cea mai intensă durere de cap din viaţă"), însoţită de fotofobie şi alte semne subiective de iritaţie meningeală, cu sau fără semne neurologice focale (de regulă tranzitorii) cu sau fără alterarea stării de conştienţă. În situaţii particulare debutul clinic se poate manifesta prin tulburări psihi-

atrice brusc instalate, aparent fără nici un motiv *(v. mai sus)*, mai frecvent la vârstnici. Examenul clinic obiectiv neurologic şi general pune în evidenţă prezenţa semnelor de iritaţie meningeală (cefalee, fotofobie, dureri în globii oculari, vărsături; redoarea de ceafă, semnele Kernig, Brudzinski, Lassègue bilateral, cel mai adesea nu sunt prezente în primele ore de la debut), la examenul oftalmoscopic se pot vizualiza hemoragii subhialoide prepapilare; uneori se poate decela prezenţa globului vezical şi retenţie urinară, ROT pot fi diminuate/abolite (dacă au trecut mai mult de 4 ore de la debutul sângerării) şi eventual semne neurologice focale *(v. mai sus)*. În faţa unui bolnav la care există suspiciunea de hemoragie subarahnoidiană, se face cu urgenţă maximă şi prioritar un examen CT cranio-cerebral nativ (sau IRM cerebrală în secvenţele FLAIR şi/sau de densitate protonică, dacă este accesibil în urgenţă) care evidenţiază cel mai adesea prezenţa sângelui în spaţiul subarahnoidian sub forma unui semnal hiperdens care înlocuieşte semnalul hipodens normal determinat de prezenţa LCR. Este de preferat ca de la început să se facă şi o investigaţie imagistică angiografică non-invazivă (angio-CT sau angio-RM) care poate evidenţia anevrismul incriminat şi localizarea lui, adesea cu numeroase detalii morfologice foarte utile în vederea stabilirii strategiei de abordare chirurgicală sau endovasculară. În situaţia în care examenul imagistic nu este concludent pentru diagnostic şi dacă suspiciunea clinică persistă, se va face examenul LCR obţinut prin puncţie rahidiană (cel mai adesea lombară) care evidenţiază aspectul sanguinolent într-o SAH acută sau un aspect gălbui (xantocrom) dacă este un interval de timp ceva mai mare între debut şi momentul examinării (datorită prezenţei bilirubinei rezultate din degradarea hemoglobinei extravazate în LCR).

În faţa unui bolnav cu hemoragie subarahnoidiană trebuie să se facă obligatoriu o evaluare globală a statusului clinic, folosind fie clasica scală Hunt & Hess, fie scala Federaţiei Mondiale a Neurochirurgilor (care de fapt foloseşte scala Hunt & Hess la care se adaugă cuantificarea stării de conştienţă prin scorul Glassgow - CGS) ceea ce permite evaluarea prognosticului şi triajul bolnavilor fie către un tratament conservator, fie spre continuarea investigaţiilor invazive la nevoie (angiografia cerebrală prin cateterism arterial) în scopul curei chirurgicale sau endovasculare cât mai rapide a anevrismului rupt, înainte de creşterea riscului de resângerare şi pentru prevenirea în bună măsură şi a celorlalte complicaţii care pot sa apară în evoluţia naturală a bolii *(v. mai sus)*.

Tratamentul SAH anevrismale este astăzi prevăzut în ghidurile internaţionale de practică medicală[18, 20] şi se referă la **măsuri generale** şi **tratamente specifice (medicale şi chirurgicale)**.

• TA arterială trebuie monitorizată şi riguros controlată permanent la valori normale, deoarece creşterea valorilor TA poate favoriza resângerarea, iar scăderea valorilor facilitează apariţia vasospasmului şi ischemiei cerebrale tardive. Repausul la pat este necesar, dar el singur nu previne resângerarea.

• Folosirea antifibrinoliticelor (acid epsilon-aminocaproic 36 g/zi sau acid tranexamic 6-12 g/zi) este astăzi acceptată (până în urmă cu câţiva ani era contraindicată) [18, 20] dar numai în perioada precoce şi limitată până la cura chirurgicală/endovasculară a anevrismului, asociată cu profilaxia hipovolemiei şi a vasospasmului.

• Tratamentul vasospasmului cerebral începe cu managementul precoce al anevrismului rupt, prin menţinerea unui volum sanguin circulant normal, evitarea hipovolemiei.

În anumite condiţii de îngrijire în unităţi de urgenţe neurovasculare sau de terapie intensivă neurologică se poate recurge la aşa-numita terapie a "triplului H" (hipervolemie, hipertensiune, hemodiluţie) sub o strictă monitorizare clinică. Nimodipina administrată oral în doze mari (180–270 mg/zi) sub monitorizarea strictă a valorilor TA, este singurul medicament care reduce riscul de vasospasm şi ischemie cerebrală tardivă. În condiţiile în care nu se obţine înlăturarea vasospasmului prin aceste metode, se poate recurge la angioplastie intravasculară prin cateterism arterial şi injectare locală endovascular de nimodipină (sau alţi agenţi vasodilatatori), sau dilatare mecanică cu angioplastie cu balon prin cateter.

• Managementul hiponatremiei se face prin evitarea administrării unor volume crescute de fluide hipotone concomitent cu monitorizarea statusului volemic şi a natremiei. Corectarea natremiei se poate face prin administrare de fludrocortizon acetat şi de soluţie salină hipertonă.

• Dacă pacienţii au avut anterior crize epileptice, se recomandă tratament anticonvulsivant.

• **Metode chirurgicale şi endovasculare pentru terapia anevrismului cerebral rupt:** trebuie efectuată fie cliparea chirurgicală a anevrismului rupt prin intervenţie pe craniu deschis sau embolizarea endovasculară a anevrismului rupt, pentru reducerea riscului de resângerare (indicaţie de clasa I, nivel B).

Alegerea uneia sau alteia dintre cele două metode se face în funcţie de experienţa echipei medicale, de disponibilitatea celor două metode în unitatea medicală respectivă, de starea generală a bolnavului, de localizarea anevrismului şi posibilitatea de abordare topografică pentru fiecare metodă în parte, de morfologia anevrismului şi alte criterii. În prezent, există o importantă diversificare a dispozitivelor tehnice de abordare endovasculară a anevrismelor intracraniene care cresc în continuu posibilităţile de abordare terapeutică şi mai eficientă şi în condiţii de siguranţă mai bună a bolnavului.

Pacienţii cu hemoragie subarahnoidiană trebuie supravegheaţi permanent timp de 3-4 săptămâni clinic şi imagistic, deoarece dacă măsurile terapeutice de mai sus nu au reuşit să prevină toate complicaţiile posibile după acest tip de AVC, apariţia lor trebuie sesizată cât mai precoce (resângerarea, "furtuna" vegetativă prin alterarea homeostaziei centrale a sistemului nervos vegetativ, apariţia hematoamelor intracraniene, apariţia crizelor epileptice, infecţii supraadaugate) şi trebuie instituit urgent tratamentul personalizat cel mai adecvat, la nevoie în secţiile de terapie intensivă neurologică şi prin reintervenţie neurochirurgicală, deoarece toate acestea au risc crescut de mortalitate.

De asemenea, trebuie urmărită timp de câteva săptămâni apariţia eventuală a hidrocefaliei interne normotensive, ca urmare a blocării căilor de drenaj a LCR determinată de prezenţa sângelui în spaţiul subarahnoidian şi a produşilor săi de degradare care alterează funcţia de resorbţie a granulaţiilor arahnoidiene, şi care se manifestă prin apariţia insidioasă şi progresivă a unor tulburări de mers, tulburări neurocognitive şi tulburări sfincteriene. Când se ridică această suspiciune trebuie făcută imediat o reexaminare imagistică cerebrală (CT sau IRM) care evidenţiază aspecte caracteristice care susţin diagnosticul. În aceste condiţii, se recomandă instituirea neurochirurgicală a drenajului LCR prin montarea unui shunt venticulo-atrial, intervenţie care, dacă se face în timp util, conduce la remisiunea stabilă a acestei complicaţii şi ameliorarea clinică semnificativă a pacientului.

Și în cazul hemoragiei subarahnoidiene, toate celelalte măsuri generale de îngrijire descrise la celelalte forme de accidente vasculare cerebrale sunt valabile, precum și principiile de neuroreabilitare post-AVC.

Bibliografie

1. Touzani O., MacKenzie E.T. Anatomy and physiology of cerebral and spinal cord circulation. In: Schapira AHV (ed.) – Neurology and Clinical Neuroscience. Mosby Elsevier, 2007;p:540–549.
2. Liberato B., Krakauer J.W. Ischemic stroke: mechanisms, evaluation, and treatment. In: Schapira AHV (ed.) – Neurology and Clinical Neuroscience. Mosby Elsevier, 2007; p:551–586.
3. Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W., Alberts M.J., Chaturvedi S., Feldmann E., Hatsukami TS., Higashida RT., Johnston SC., Kidwell CS., Lutsep HL., Miller E., Sacco RL. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease - Stroke 2009; 40:2276–2293.
4. Johnston S.C., Gress D.R., Browber W.S., et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA 2000; 284:2901–2906.
5. The LADIS Study Group, Poggesi A., Pantoni L., Inzitari D., Fazekas F., Ferro J., O'Brien J., Hennerici M., Scheltens P., Erkinjuntti T., Visser M., Langhorne P., Chabriat H., Waldemar G., Wallin A., Wahlund A. - 2001-2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease?. Cerebrovasc Dis. 2011;32(6):577-588.
6. Arboix A., Lopez-Grau M., Casanovas C., et al. Clinical study of 39 patients with atypical lacunar syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:381–384.
7. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee - Ringleb P.A., Bousser M-G., Ford G., Bath P., Brainin M., Caso V., Cervera A., Chamorro A., Cordonnier C., Csiba L., Davalos A., Diener H-C., Ferro J., Hacke W., Hennerici M., Kaste M., Langhorne P., Lees K., Leys D., Lodder J., Markus H.S., Mas J-L., Mattle H.P., Muir K., Norrving B., Obach V., Paolucci S., Ringelstein E.B., Schellinger P.D., Sivenius J., Skvortsova V., Stibrant Sunnerhagen K., Thomassen L., Toni D., von Kummer R., Wahlgren N.G., Walker M.F., Wardlaw J. - Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008;25(5):457-507.
8. Mitchell J.B., Ballard D.J., Whisnant J.P., Ammering C.J., Samsa G.P., Matchar D.B: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients?. Stroke 1996;27:1937-1943
9. Goldstein L.B., Matchar D.B., Hoff-Lindquist J., Samsa G.P., Horner R.D. VA Stroke Study: neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. Neurology 2003;61:792-796.
10. Adams H.P. Jr, del Zoppo G., Alberts M.J., Bhatt D.L., Brass L., Furlan A., Grubb R.L., Higashida R.T., Jauch E.C., Kidwell C., Lyden P.D., Morgenstern L.B., Qureshi A.I., Rosenwasser R.H., Scott PA, Wijdicks EFM. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of CareOutcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. The American Academy of Neurology affirms the value of this guidelineas an educational tool for neurologists. Stroke 2007;38:1655-1711.
11. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S., Cotton D., Ounpuu S., Lawton W.A., Palesch Y., Martin R.H., Albers G.W., Bath P., Bornstein N., Chan B.P., Chen S.T., Cunha L., Dahlöf B., De Keyser J., Donnan G.A., Estol C., Gorelick P., Gu V., Hermansson K., Hilbrich L., Kaste M., Lu C., Machnig

T., Pais P., Roberts R., Skvortsova V., Teal P., Toni D., Vandermaelen C., Voigt T., Weber M., Yoon B.W.; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008;359(12):1238-51.

12. Diener H.C., Bogousslavsky J., Cimminiello C., Csiba L., Kaste M., Leys D., Matias-Guiu J., Rupprecht H.J.; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364(9431):331-7.
13. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S., Bacharach J.M., Barr J.D., Bush R.L., Cates C.U., Creager M.A., Fowler S.B., Friday G., Hertzberg V.S., McIff E.B., Moore W.S., Panagos P.D., Riles T.S., Rosenwasser R.H., Taylor A.J. - Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary. Circulation 2011;124:489-532.
14. Chimowitz M.I., Lynn M.J., Derdeyn C.P., Turan T.N., Fiorella D., Lane B.F., Janis L.S., Lutsep H.L., Barnwell S.L., Waters M.F., Hoh B.L., Hourihane J.M., Levy E.I., Alexandrov A.V., Harrigan M.R., Chiu D., Klucznik R.P., Clark J.M., McDougall C.G., Johnson M.D., Pride G.L. Jr, Torbey MT, Zaidat O.O., Rumboldt Z., Cloft H.J.; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med. 2011;365(11):993-1003.
15. Quershi A., Tuhrim S., Broderick J.P., Batjer H.H., Hondo H., Hanley D.F. Spontaneous intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2001;344(19):1450-1460.
16. Sen J., Afinowi R., Kitchen N., Belli A. Intracranial hemorrhage: aneurysmal, idiopathic, and hypertensive. In: Schapira AHV (ed.) – Neurology and Clinical Neuroscience. Mosby Elsevier, 2007; p:587–594.
17. Broderick J., Connolly S., Feldmann E., Hanley D., Kase C., Krieger D., Mayberg M., Morgenstern L., Ogilvy C.S., Vespa P., Zuccarello M.. AHA/ASA Guideline. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults. 2007 Update: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007; 38:2001-2023.
18. Ordinul Ministrului Sănătaţii nr. 1059/2009, pentru aprobarea ghidurilor de practică medicală – Ghid de diagnostic şi tratament pentru bolile cerebrovasculare. Monitorul Oficial al României, partea I, nr. 608 bis/3.IX.2009, anexa nr. 1.
19. Mohr J.P., Wolf P.A., Grotta J.C., Moskowitz M.A., Mayberg M.R., von Kummer R.. Stroke. Pathophysi-ology, Diagnosis, and Management. Elsevier, 2011;p:589–615.
20. Connolly ESJr, Rabinstein A.A., Carhuapoma J.R., Derdeyn C.P., Dion J., Higashida R.T., Hoh B.L., Kirkness C.J., Naidech A.M., Ogilvy C.S., Patel A.B., Thompson B.G., Vespa P. On behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Clinical Cardiology - Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons and by the Society of NeuroInterventional Surgery- Stroke. published online May 3, 2012.

BCU IAŞI

CAPITOLUL XI

REUMATOLOGIE

34. BOLI INFLAMATOARE REUMATICE CRONICE

34.1. POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Andra Bălănescu

Definiţie

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală inflamatorie sistemică cronică, cu etiologie necunoscută şi patogenie autoimună, caracterizată printr-o afectare articulară cu evoluţie deformantă şi distructivă şi manifestări sistemice multiple.

Epidemiologie

PR este cea mai frecventă suferinţă reumatică de tip inflamator, ea reprezentând aproximativ 10% din totalul bolilor reumatice. Femeile sunt de 2-3 ori mai des afectate decât bărbaţii, incidenţa bolii fiind de aproximativ 0,5/1000 la femei şi 0,2/1000 la bărbaţi, iar în Europa şi America de Nord prevalenţa fiind de aproximativ 1,7% pentru femei şi 0,7% pentru bărbaţi[1, 2, 3].

Etiologie

Etiologia bolii nu este cunoscută. În apariţia acestei boli sunt implicaţi mai mulţi factori favorizanţi, unii dintre ei fiind în prezent identificaţi. Ultimii ani au adus progrese semnificative şi în înţelegerea patogeniei acestei boli, care este, la rândul ei, doar parţial cunoscută.

Factori favorizanţi:

Sexul

Aşa cum am menţionat, boala este mai frecventă la femei. Se ştie că hormonii estrogeni influenţează în mai multe moduri sistemul imun, dar explicaţia patogenică a acestei diferenţe nu este clară.

Agenţi infecţioşi

Un număr însemnat de agenţi infecţioşi (bacterieni şi virali) au fost incriminaţi în apariţia PR, dar niciunul dintre aceştia nu a fost identificat ca fiind agentul etiologic al bolii. Chiar în această situaţie în care nu s-a putut pune în evidenţă un proces infecţios propriu-zis, implicarea agenţilor infecţioşi rămâne în actualitate, ei putând inter-

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

veni indirect în mai multe moduri: antigene bacteriene sau virale pot activa mecanismele imunităţii înnăscute sau dobândite, pot activa reţeaua de citokine sau pot declanşa un proces autoimun numit mimetism molecular, generând un răspuns imun patologic împotriva unor stucturi endogene cu structură asemănătoare[4]. Unele virusuri (de exemplu *Epstein-Barr*) sunt activatori ai limfocitelor B şi stimulează producţia de factori reumatoizi (FR)[5].

Autoimunitatea

Argumente care atestă implicarea mecanismelor autoimune în patogenia PR sunt legate de identificarea unui număr mare de auto-Ac, dintre care FR şi Ac anti-proteine citrulinate (ACPA = *anti-citrullinated protein antibodies*) sunt cei mai semnificativi.

• FR sunt auto-Ac îndreptaţi împotriva fragmentului Fc ai imunoglobulinelor G (IgG). Majoritatea FR sunt de tip IgM, mult mai puţini fiind IgA sau IgG. Ei apar la 75-80% din pacienţii cu PR, dar pot fi prezenţi în procente mai mici şi în alte condiţii[6]:

o 10–15% din persoanele sănătoase (FR-IgM)

o tranzitoriu în infecţiile bacteriene sau virale (FR-IgM)

o în orice boală cu mecanism autoimun (LES, sclerodermie, dermatomiozită, artrita psoriazică, sindrom Sjögren, crioglobulinemie mixtă esenţială, anemie Biermer, hepatite autoimune, miastenia gravis etc.)

o în boli infecţioase cu evoluţie îndelungată, caracterizate printr-o stimulare antigenică prelungită (tuberculoză, bruceloză, endocardită bacteriană subacută etc.).

În răspunsul imun normal, FR au rolul fiziologic de a creşte aviditatea şi dimensiunea complexelor imune (CI), pentru a le ameliora clearance-ul. În PR, FR favorizează fixarea complementului la CI care conţin Ac de tip IgG. FR contribuie la activitatea şi cronicizarea bolii printr-un proces mediat de complement[7, 8]. Astfel, la ora actuală FR sunt consideraţi o consecinţă, nu o cauză în imunopatogenia PR.

• ACPA - Citrulinarea reprezintă procesul prin care arginina conţinută în proteinele din citoschelet (filagrina, vimentina, citokeratina) se transformă în citrulină. ACPA sunt auto-Ac împotriva acestor proteine citrulinate[9].

o ACPA sunt produşi local de LB sinoviale.

o Acest proces ar putea avea o importanţă foarte mare în declanşarea şi perpetuarea proceselor inflamatorii din sinoviala reumatoidă.

o Rolul ACPA în patogenia PR rămâne încă incomplet elucidat.

Factorii genetici

PR are un substrat genetic, dar este, de asemenea doar parţial înţeles. Cele mai convingătoare dovezi legate de implicarea factorilor genetici sunt:

• rata de concordanţă pentru gemenii monozigoţi este între 14-24%, iar pentru cei dizigoţi de 4%. Rudele de gradul I ale pacienţilor cu PR au un risc de 1,5 ori mai mare de a dezvolta boala comparativ cu populaţia generală[10];

• s-a dovedit că PR este asociată cu HLA-DR4 în rândul populaţiei albe, însă la alte grupuri etnice ea este asociată cu alte haplotipuri[10, 11, 12]. S-a observat însă că alelele asociate cu susceptibilitatea de a dezvolta PR, deşi diferite, au totuşi ceva în comun: aceeaşi secvenţă de aminoacizi între codonul 67 şi 74, secvenţă denumită "epitopul comun" sau "epitopul reumatoid"[12]. De remarcat este şi faptul că epitopul comun se asociază cu prezenţa ACPA. În plus, indivizii aparţinând acestei categorii fac forme mai severe de boală, cu leziuni erozive şi chiar manifestări extraarticulare, în timp ce

cei care nu au epitopul comun fac de obicei forme mai uşoare, sero-negative şi neerozive. Astfel, prezenţa epitopului comun nu are o semnificaţie diagnostică, ci una prognostică.

Fumatul

Dintre factorii de mediu, fumatul are cele mai convingătoare dovezi legate de implicarea în patogenia PR. În plus, pacienţii fumători dezvoltă mai frecvent ACPA, legătura dintre apari'ia acestora şi fumat fiind probabil determinată de inflamaţia cronică şi stimularea imunită'ii nespecifice de la nivelul căilor aeriene, ceea ce favorizează citrulinarea proteinelor[13, 14].

Anatomie patologică

Membrana sinovială este principala scenă pe care se desfăşoară majoritatea proceselor patogenice din PR. Modificările histologice ale sinovialei reumatoide sunt dependente de etapa evolutivă, inflamaţia sinovialei trecând prin mai multe stadii:

• sinovita exsudativă se caracterizează prin: edem interstiţial, vasodilataţie, alterarea celulelor endoteliale, necroze endoteliale, microtromboze, hemoragii perivasculare,

• capilarele congestionate şi obstruate[15]. Încă din această etapă începe să apară o discretă infiltrare cu limfocite, care se situează predominant perivascular,

• sinovita infiltrativ-proliferativă este caracterizată de hiperplazia membranei sinoviale.

Celulele care iniţial erau dispuse în 1-2 straturi ajung să formeze până la 10-20 de straturi. Infiltrarea celulară se produce pe de o parte datorită recrutării din circulaţie prin intermediul moleculelor de adeziune şi pe de altă parte prin proliferare locală[16]. Astfel, în această etapă se produce o acumulare importantă de celule: macrofage, fibro-blaste, celule dendritice, limfocite, plasmocite. Limfocitele T reprezintă 30-50% din celulele sinoviale, iar limfocitele B reprezintă o fracţiune relativ mică din celulele sinoviale, între 1-5%, dar contribuie semnificativ la procesul de inflamaţie prin producţia locală de Ac. În plus, majoritatea acestor celule exprimă markeri de activare şi capătă o capacitate sporită de a sintetiza citokine, factori de creştere sau enzime litice.

• Sinovita granulomatoasă este determinată de perpetuarea reacţiei inflamatorii, a procesului proliferativ al sinoviocitelor şi a infiltrării limfoplasmocitare. Rezultatul este formarea unui ţesut de granulaţie hipertrofiat şi hipervascularizat numit panus sinovial. Astfel, sinoviala capătă un aspect vilos şi invadează cartilajul şi osul, contribuind decisiv la distrucţiile tisulare ce caracterizează această boală.

• La aceste modificări se adaugă procesul de angiogeneză, ce permite dezvoltarea de noi vase sanguine, pornind de la cele existente. Acest fenomen asigură vascularizaţia infiltratelor celulare nou apărute, vehicularea mediatorilor inflamaţiei şi sporeşte agresivitatea membranei sinoviale.

Patogenie

Patogenia PR este incomplet descifrată, iar o succesiune riguroasă a evenimentelor este dificil de descris deoarece celulele şi sistemele biologice implicate acţionează complex şi simultan. Cele mai importante procese ce apar în patogenia PR sunt:

• un antigen rămas încă necunoscut interacţionează cu o gazdă cu o predispoziţie genetică (epitopul comun este deocamdată cel mai bine argumentat substrat genetic);

• activarea limfocitului T ce are drept consecinţe:

○ recrutarea crescută a limfocitelor T, activarea şi proliferarea lor (expansiune clonală)[17]. Limfocitele T sunt celule a căror stare de activare amplificată este explicată de excesul de molecule costimulatorii prezente în sinovială precum şi de posibila participare a unor auto-antigene, molecule ce ar putea fi la originea perpetuării procesului

○ activarea şi proliferarea celulelor sinoviale (de tip A - macrofag-like şi B - fibroblast-like), care îşi cresc producţia de citokine

○ activarea celulelor endoteliale[18]

○ recrutarea din circulaţie a celulor proinflamatorii

○ activarea limfocitelor B, cu creşterea producţiei de auto-Ac

• sinteza crescută de citokine proinflamatorii:

○ principala sursă de citokine în PR o constituie macrofagele, fibroblaştii, celulele endoteliale şi condrocitele[19]

○ cele mai importante citokine pro-inflamatorii din PR sunt: factorul de nevroză tumorală-α (TNF-α), interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6). Există însă studii care au arătat că şi alte citokine pro-inflamatoare sunt implicate în patogenia PR (IL-15, IL-17 şi IL-18)[19, 20, 21].

○ TNF-α

▪ implicarea TNF-α în patogenia PR este extrem de complexă; numeroase studii au arătat nu numai că această citokină se găseşte în cantitate crescută în sinoviala reumatoidă şi în lichidul sinovial, ci şi faptul că citokina contribuie direct la procesele patogenice ale bolii, iar inhibiţia acestuia s-a dovedit a fi benefică în PR[21].

▪ acţiunea TNF-α este pleiotropică, citokina având efecte multiple asupra unui număr mare de celule[22]:

• stimulează sinteza şi eliberarea altor citokine şi mediatori proinflamatori: IL-1, IL-6, GM-CSF, IL-8, chemokine, prostaglandine, factori de activare plachetară etc., favorizând iniţierea şi perpetuarea inflamaţiei

• îşi stimulează propria sinteză de către macrofage

• stimulează expresia MHC de pe celula prezentatoare de antigen (CPA), favorizând răspunsul imun

• stimulează recrutarea, migrarea, activarea, aderenţa pe celulele endoteliale şi degranularea PMN

• stimulează proliferarea sinoviocitelor, limfocitelor, fibroblaştilor şi celulelor endoteliale, favorizând infiltrarea celulară de la nivelul sinovialei

• stimulează expresia moleculelor de adeziune pe suprafaţa celulelor endoteliale

• stimulează angiogeneza şi are activitate procoagulantă

• favorizează distrucţia cartilajului şi a osului[22]

▪ trebuie menţionat însă că TNF-α are şi numeroase roluri fiziologice, printre care cele mai importante sunt legate de apărarea anti-tumorală şi împotriva mycobacteriilor. De exemplu, TNF-α are un rol major în formarea şi menţinerea granulomului tuberculos, de aceea un screening riguros pentru tuberculoză este obligatoriu înaintea iniţierii tratamentului cu agenţi anti-TNF-α[20].

- IL-1
  - este o citokină proinflamatorie care are, de asemenea, acţiuni pleiotropice asemănătoare cu cele ale TNF-α şi acţionează sinergic cu aceasta.
- IL-6[4] este o altă citokină proinflamatoare cu rol important în patogenia PR şi a cărei blocare a dovedit beneficii terapeutice majore. Astfel, IL-6 are următoarele roluri:
  - favorizează activarea, diferenţierea şi proliferarea limfocitelor B, sinteza de Ig,
  - favorizează diferenţierea limfocitelor T citotoxice, a limfocitelor Th şi sinteza limfocitară de IL-17, conducând la inflamaţie acută, cronicizarea inflamaţiei şi perpetuarea răspunsului imun,
  - contribuie la: proliferarea sinoviocitelor, angiogeneză, formarea panusului articular, distrucţia de cartilaj şi de os
  - efecte sistemice:
    - stimulează sinteza reactanţilor de fază acută la nivel hepatic
    - determină anemie prin stimularea sintezei hepatice de hepcidină (care blochează fierul în macrofage)
    - produce astenie fizică prin afectarea sistemului hipotalamo-hipofizar
    - creşte riscul cardiovascular prin influenţarea metabolismului lipidic şi efectul proinflamator
- rolul limfocitelor B este de asemenea complex, ele intervenind direct şi indirect în răspunsul imun din PR[7]:
  - sunt precursorii din care se formează plasmocitele, celulele care sintetizează auto-Ac, cum sunt FR şi ACPA
  - joacă rol de celule prezentatoare de antigen, interacţionează cu limfocitele T, contribuind la activarea acestora, sintetizează citokine şi chemoline
  - un argument în favoarea rolului limfocitelor B în patogenia PR îl reprezintă şi faptul că agenţi terapeutici anti-limfocit B s-au dovedit a fi eficace în tratamentul pacienţilor cu PR, iar eficacitatea lor este mai mare la pacienţii cu titru mare de FR sau ACPA.
- Distrucţia cartilajului articular în PR este un proces complex, la care contribuie mai multe mecanisme[16, 23, 24]:
  - panusul articular odată format începe să penetreze cartilajul, fiind unul dintre principalii factori responsabili pentru distrucţia acestuia
  - mediul citokinic caracteristic PR (TNF-, IL-1, IL-6) stimulează condrocitele să sintetizeze enzime litice de tipul matrix-metalo-proteinazelor (MMP), ceea ce contribuie substanţial la degradarea matricei extracelulare a cartilajul articular
  - lichidul sinovial în PR este bogat în PMN, celule care îşi devarsă bogatul lor conţinut enzimatic, ceea ce degradează suplimentar cartilajului articular.
- Distrucţiile osoase din PR au un impact major asupra menţinerii funcţiei articulare, cele mai importante modificări structurale osoase fiind:
  - eroziunile marginale ale osului subcondral, la interfaţa os-cartilaj
  - osteopenie juxtaarticulară
  - osteoporoza difuză, cu impact sever asupra deficitului funcţional ce ameninţă stadiile avansate ale bolii.

La apariţia leziunilor distructive osoase contribuie mai mulţi factori:

• principalul responsabil de resorbţia osoasă este osteoclastul, celulă care este activată în exces. Activarea osteoclastelor este rezultatul sintezei crescute de RANKL (receptor activator of nuclear factor kB ligand), moleculă numită şi factor de diferenţiere a osteoclastelor). El este secretat în mod obişnuit de osteoblaste, dar în PR sinoviocitele şi celulele T activate produc o cantitate crescută de RANKL[25]. RANKL se leagă de un receptor de pe suprafaţa osteoclastelor numit RANK (receptor activator of nuclear factor kB), activarea acestui receptor ducând la maturarea şi activarea osteoclastelor şi favorizând transformarea monocitelor sanguine în osteoclaste. Maturarea şi activarea osteoclastelor are drept consecinţă resorbţia osoasă în exces, cu inducerea leziunilor distructive osoase[26, 27];

• la apariţia osteoporozei din PR mai contribuie: vârsta, menopauza, imobilizarea prelungită, unele tratamente (de exemplu glucocorticoizii).

Tablou clinic

Boala poate debuta la orice vârstă, dar cel mai frecvent debutul apare în decadele 4-5 şi se poate produce în mai multe feluri[28]:

• Debutul insidios este cel mai frecvent întâlnit, apărând la 60-65% dintre cazuri. Conturarea tabloului clinic se poate face în săptămâni sau chiar luni, simptomele articulare putând fi asociate cu manifestări sistemice nespecifice: astenie, subfebrilitate, inapetenţă, simptome musculo-scheletale vagi, pierdere ponderală etc.

• Debutul acut sau subacut apare la aproximativ 15-20% dintre cazuri. Se caracterizează prin apariţia durerilor şi tumefacţiilor articulare în câteva zile, de obicei asimetrice, acompaniate de febră şi alterarea stării generale. Este mai frecvent la copii şi impune diagnosticul diferenţial cu reumatismul articular acut.

• Există şi alte modalităţi de debut (oligoarticular, palindromic) care sunt mult mai rare şi mai puţin caracteristice.

Afectarea articulară

Afectarea articulară este de tip inflamator:

• Durerea şi redoarea matinală cu o durată de minim 30 min sunt caracteristice tuturor artropatiilor inflamatorii.

• Tumefacţia şi căldura locală sunt consecinţa modificărilor anatomo-patologice caracteristice: edem, infiltrat inflamator, creşterea cantităţii de lichid sinovial, proliferarea sinovialei etc.

• Lezarea funcţională apare treptat, pe măsură ce articulaţia respectivă suferă alterări structurale.

• Singurul element al inflamaţiei care lipseşte în PR este înroşirea tegumentelor supraiacente, ea putând apărea însă în alte suferinţe articulare de tip inflamator, cum ar fi artrita gutoasă sau septică.

Afectarea articulară mai are câteva caracteristici clinice importante:

• Simetria – prinderea unei articulaţii este urmată de afectarea articulaţiei simetrice într-un interval mai mic de 3 luni.

• Aditivitate – o nouă articulaţie este afectată înainte ca afectarea celei precedente să fie ameliorată.

• Evolutivitate – afectarea articulară evoluează cronic spre eroziuni, deformări, anchiloze.

Deoarece membrana sinovială este scena pe care se desfăşoară procesul patogenic în PR, articulaţiile care au cel mai mare raport între suprafaţa sinovialei şi cea a cartilajului articular sunt principalele ţinte. Astfel, articulaţiile cel mai frecvent afectate sunt articulaţiile diartrodiale şi mai ales articulaţiile mici ale mâinilor: metacarpofalangiene (MCF), interfalangiene proximale (IFP), radiocubitocarpiene (RCC) şi carpiene[28]. Articulaţiile interfalangiene distale (IFD) rămân mult timp indemne.

Astfel, mâinile reprezintă sediul celor mai importante şi mai frecvente afectări în PR[29]:

• tumefacţia articulaţiei IFP şi lipsa afectării celei distale duc la apariţia "degetelor fusiforme". La nivelul degetelor pot apare mai multe modificări:

• "în gât de lebădă" - flexia IFD, hiperextensia IFP, dată de scurtarea muşchilor interosoşi care exercită o tracţiune asupra tendoanelor extensorilor şi produce hiperextensia IFP;

• "în butonieră" - tendonul extensorului comun al degetelor se rupe longitudinal, prin ruptură herniind artic. IFP, iar cea IFD fiind în hiperextensie;

• "policele în baionetă" - adducţia exagerată a primului metacarpian, flexia MCF, hiperextensia IF;

• deviaţia ulnară sau "ca spicele în bătaia vântului" - dată de slăbiciunea muşchiului extensor ulnar al carpului, care duce la rotarea oaselor carpiene, primul rând în sens ulnar, iar al 2-lea în sens radial. Ca urmare, degetele sunt deviate ulnar, pentru a menţine tendoanele ce se inseră pe falange în linie dreaptă cu radiusul;

• "sindromul de canal carpian" - determinat de inflamaţia carpului şi lipsa de elasticitate a ligamentului transvers al carpului, ceea ce provoacă compresia nervului median la trecerea sa prin canalul carpian, generând dureri şi parestezii în teritoriul nervului median (degetele I, II, III şi jumătate din IV);

• pe măsură ce boala avansează, distrucţiile severe cartilaginoase şi osoase conduc la deformări importante, cu resorbţii osoase ce pot determina telescopări ale degetelor.

Picioarele sunt interesate la peste 1/3 din pacienţii cu PR, articulaţiile metatarsofalangiene (MTF) fiind cel mai frecvent afectate.

Coloana cervicală reprezintă singurul segment al coloanei vertebrale interesat în PR, prin posibila interesare a articulaţiei atlanto-axială. Ruptura sau laxitatea ligamentelor sau fractura procesului odontoid pot produce deplasarea atlasului cu subluxaţie atlanto-axială care se manifestă prin durere iradiată ascendent spre occiput, parestezii la nivelul umerilor şi braţelor apărute la mişcările capului, sau în cazuri severe, tetrapareză spastică lent progresivă.

Articulaţiile mari (genunchi, şold, coate, umeri, glezne) sunt de obicei mai târziu afectate, ele rămânând asimptomatice mai mult timp.

Genunchii sunt afectaţi la peste jumătate din pacienţi. În stadiile iniţiale, pe lângă durere, apare tumefacţia şi şocul rotulian (expresie a acumulării de lichid sinovial). Presiunea intraarticulară crescută poate conduce la împingerea lichidului spre compartimentul articular posterior, de unde nu se mai poate întoarce (printr-un mecanism de supapă), formându-se astfel un chist în regiunea poplitee numit chistul Baker. Dacă pre-

siunea continuă să crească, acesta se poate rupe şi poate fuza în musculatura posterioară a gambei, generând un tablou clinic ce poate preta la confuzie cu tromboflebita profundă.

Şoldul este mai rar afectat, mai ales în stadiile precoce; în timp poate apărea coxita reumatoidă, a cărei severitate este remarcabilă şi necesită frecvent protezare articulară.

Articulaţii fără sinovială (manubrio-sternală, simfiza pubiană, disco-vertebrale) nu sunt interesate de procesul reumatoid.

Afectările extra-articulare

Manifestările extra-articulare din PR sunt foarte diferite ca expresie şi severitate. Numărul şi severitatea manifestărilor extra-articulare depind de durata şi severitatea bolii. Ele apar de obicei la bolnavii cu: titru mare de FR, complement seric scăzut, complexe imune circulante în concentraţie crescută, crioglobuline şi factori antinucleari prezenţi[30]. Principalele manifestări extra-articulare sunt:

• nodulii reumatoizi, care reprezintă cea mai frecventă manifestare extraarticulară şi apar la 20-35% din pacienţii cu PR. Cel mai des sunt localizaţi pe suprafeţele de extensie sau vecinătatea articulaţiilor afectate, dar pot avea şi alte localizări: la nivelul laringelui, sclerelor, cordului, plămânilor, pleurei, rinichilor, şi extrem de rar la nivelul leptomeningelui sau corpilor vertebrali;

• vasculita reprezintă un grup de manifestări extra-articulare determinate de inflamaţia vaselor din diferite teritorii. Această complicaţie apare mai frecvent la bărbaţi, în cazurile cu titru mare de FR, în formele severe, erozive, ce asociază şi alte manifestări extra-articulare. Se poate exprima prin mai multe moduri: ulceraţii cutanate, arterită distală cu eroziuni, ulceraţii sau chiar gangrene, purpură palpabilă, neuropatie periferică (vasculită de vasa nervorum), arterite viscerale (la nivel cardiac, pulmonar, digestiv, renal, hepatic etc.);

• afectarea pulmonară se poate manifesta în mai multe moduri:

○ pleurezie în care lichidul pleural are următoarele caracteristici: e exsudat, glucoza e în cantitate scăzută (10-50 mg/dl), proteinele sunt crescute (>4 g/dl), celularitatea e bogată cu predominanţa mononuclearelor, LDH-ul e crescut, complementul e scăzut, FR sunt prezenţi

○ fibroza interstiţială se datorează probabil unei reactivităţi crescute a celulelor mezenchimale sau poate fi secundară tratamentului cu methotrexat (MTX)

○ nodulii pulmonari unici sau multipli

○ pneumotoraxul poate fi determinat de situarea subpleurală a nodulilor pulmonari, ceea ce poate produce ruptura pleurei

○ arterită de vase pulmonare cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare

○ obstrucţie respiratorie înaltă prin afectarea articulaţiilor cricoaritenoidiene;

• afectarea cardiacă se poate manifesta prin:

○ pericardită cu lichid pericardic ce prezintă aceleaşi caracteristici cu cel pleural (tamponada sau pericardita constrictivă sunt extrem de rare)

○ miocardită - localizarea nodulilor reumatoizi la nivel miocardic poate genera tulburări de ritm sau conducere

- endocardită - consecinţa localizării nodulilor reumatoizi la nivelul valvelor şi poate genera stenoze sau insuficienţe, mai ales de valvă aortică
- vasculita coronară poate conduce la angină sau chiar infarct miocardic. În plus, PR este un factor de risc pentru procesul de ateroscleroză;

• afectarea renală se poate produce prin vasculită, prezenţa nodulilor reumatoizi la nivelul parenchimului renal, apariţia amiloidozei şi mai ales ca urmare a tratamentului (AINS, săruri de Au, D-penicillamina, ciclosporina)

• afectarea neurologică se poate produce prin vasculită de vasa nervorum (polinevrite senzitive, motorii exprimate prin parestezii, paralizii, areflexie, amiotrofie), prin procese compresive (sindromul de canal carpian, compresie medulară ca urmare a subluxaţiei atlanto-axiale) sau prin infiltrarea meningelui

• afectarea oculară constă în: irită, iridociclită, episclerită, sclerită, scleromalacia perforans (ce apare ca urmare a localizării unui nodul reumatoid sub scleră, cu perforarea acesteia şi hernierea nodulului în afara globului ocular), keratoconjunctivita sicca în cazul asocierii cu sindromul Sjögren. Afectarea oculară poate fi şi consecinţa tratamentului cu hidroxiclorochină

• afectarea digestivă este cel mai frecvent urmarea terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) şi cortizonice. Methotrexatul, leflunomidul, ciclosporina pot produce afectare hepatică. Rar pot apărea vasculita mezenterică sau hepatomegalie.

• sindromul Felty este o complicaţie redutabilă, care apare în formele cu evoluţie îndelungată şi asociază PR cu splenomegalie şi neutropenie

• afectarea osoasă se exprimă prin: osteopenia juxtaarticulară, eroziunile subcondrale (marginale sau focale) precum şi osteoporoza generalizată, toate responsabile de durere, deformare articulară şi afectare funcţională, precum şi cu risc crescut de fracturi

• afectarea musculară constă în: atrofia fibrelor musculare, miozită inflamatorie nespecifică, efectele terapiei.

Diagnostic paraclinic

• Modificări hematologice:

- anemia, care la rândul ei poate fi de mai multe tipuri:
  - anemia cronică simplă, caracteristică tuturor suferinţelor inflamatoare cronice, produsă prin blocarea fierului în macrofage
  - anemie feriprivă prin pierderi digestive determinate de afectarea gastrointestinală produsă de AINS şi cortizonice
  - anemie aplastică prin supresie medulară indusă de terapia imunosupresoare
  - anemia hemolitică autoimună (rară)
- Numărul de leucocite este în general normal; leucopenia poate apărea în sindromul Felty (caz în care se acompaniază de neutropenie) sau poate fi consecinţa tratamentului imunosupresor. La pacienţii aflaţi sub corticoterapie cronică poate apărea o uşoară leucocitoză, dar formula leucocitară rămâne normală.

• Sindromul biologic inflamator nespecific, exprimat prin creşterea VSH-ului, proteinei C-reactive şi a tuturor reactanţilor de fază acută acompaniază perioadele de activitate ale bolii.

• Modificări imunologice:

○ FR sunt pozitivi la 75-80% dintre pacienţii cu PR. La începutul bolii, acest procent este de numai 30%, pentru ca după primele 6–12 luni să crească semnificativ[6]. Titrul FR se corelează cu activitatea bolii, iar manifestările extra-articulare apar numai la cazurile seropozitive.

○ ACPA au o sensibilitate şi o specificitate mai mare decât FR. Ei apar precoce în evoluţia PR, se găsesc în titruri mai mari în formele severe de boală şi prezenţa lor se corelează cu progresia radiologică[9].

○ Alte anomalii imunologice, chiar dacă sunt prezente, nu sunt caracteristice PR.

• Examenul lichidului sinovial pune în evidenţă un lichid sero-citrin sau uşor opalescent, cu caracter de exsudat (concentraţia de proteine poate ajunge la 6 g/mm^3) şi celularitate bogată (10–50.000 celule/mm^3) în care PMN reprezintă 75%. FR sunt întotdeauna prezenţi, iar concentraţia complementului este scăzută. Ca şi în lichidul pleural, concentraţia glucozei poate fi foarte scăzută.

• Biopsia sinovială evidenţiază modificări corespunzătoare fiecărui stadiu al bolii, dar este rareori folosită pentru stabilirea diagnosticului.

• Diagnosticul imagistic

○ Examenul radiologic este deocamdată cea mai accesibilă şi mai utilizată metodă imagistică de diagnostic în PR, în ciuda faptului că sensibilitatea şi specificitatea sa sunt reduse. Modificările radiologice sunt expresia leziunilor anatomo-patologice ce caracterizează PR, fiind diferite în funcţie de stadiul bolii. În primele luni de boală, examenul radiologic al articulaţiilor afectate poate fi normal. Ulterior se pot evidenţia[31]:

- tumefacţia de părţi moi periarticulare
- osteoporoză juxta-articulară
- îngustarea spaţiilor articulare
- eroziunile marginale, geodele şi microgeodele apar în stadiile mai avansate, odată cu progresia leziunilor distructive ale bolii
- deformările articulare caracteristice bolii în stadiile tardive sunt urmările subluxaţiilor şi luxaţiilor determinate de distrucţiile cartilajelor, capsulelor, tendoanelor, ligamentelor, oaselor
- anchilozele reprezintă consecinţa compromiterii totale osteo-articulare

○ Ecografia articulară poate pune precoce în evidenţă, inflamaţia de la nivelul sinovialei şi tecilor tendinoase, precum şi eroziunile osoase[31].

○ Imagistica prin rezonanţa magnetică (IRM) este o metodă imagistică performantă care evidenţiază precoce eroziunile osoase, chisturile osoase subcondrale, alterarea cartilajului articular, hipertrofia sinovialei, starea structurilor periarticulare (capsulă, tendoane, ligamente)[31].

Diagnostic pozitiv

Tabloul clinic polimorf şi nespecific la începutul bolii şi lipsa unor investigaţii paraclinice patognomonice face ca în stadiile precoce diagnosticul să fie dificil de stabilit. În plus, necesitatea unui diagnostic precoce şi mutaţii semnificative în strategia şi tactica tratamentului au determinat apariţia unor noi criterii de clasificare a PR, cri-

terii care au fost elaborate de experţi ai EULAR *(European League Against Rheumatism)* şi ACR *(American College of Rheumatology)* în 2010 - tabelul 34.1)[32]:

Tabelul 34.1. Criteriile EULAR/ACR de clasificare a PR[32]

DOMENII	CRITERII	PUNCTAJ
Afectarea articulară	1 articulaţie medie-mare	0
	2-10 articulaţii medii-mari	1
	1-3 articulaţii mici	2
	4-10 articulaţii mici	3
	>10 articulaţii mici	5
Serologie	FR, ACPA negativi	0
	FR şi/sau ACPA, cu titru > decât valoarea normală şi < de 3 × limita superioară a normalului	2
	FR şi/sau ACPA pozitivi, cu titru > de 3 × limita superioară a normalului	3
Durata sinovitei	sub 6 săptămâni	0
	peste 6 săptămâni	1
Reactanţii de fază acută	VSH, CRP normale	0
	VSH, CRP crescute	1

Diagnostic diferenţial

Importanţa diagnosticului diferenţial este foarte mare la începutul suferinţei, când boala poate fi confundată cu multe alte entităţi, cele mai importante fiind:

• Lupusul eritematos sistemic (LES) – manifestările articulare iniţiale din LES nu se deosebesc de cele din PR. Evoluţia în timp este însă total diferită, artropatia din LES neavând un caracter deformant şi distructiv[33]. Cele două entităţi au mai multe caracteristici comune: afectează predominant femeile, biologic se acompaniază de un sindrom inflamator nespecific, anomalii imunologice similare (FR, FAN, creşterea policlonală a Ig, prezenţa crioglobulinelor şi eventual scăderea complementului seric şi creşterea concentraţiei complexelor imune). Interesările viscerale diferite şi prezenţa Ac anti ADN dublu catenar şi anti Sm orientează diagnosticul spre LES.

• Reumatismul articular acut – poate fi avut în vedere în formele cu debut acut, ce apar îndeosebi la tineri şi la bărbaţi. Afectarea articulară este însă localizată îndeosebi la articulaţiile mari ale membrelor inferioare, este asimetrică, migratorie şi nu are caracter progresiv şi distructiv. Evidenţierea infecţiei streptococice (creşterea titrului ASLO).

• Manifestările cardiace şi neurologice, lipsa FR şi evoluţia simptomatologiei îndreaptă diagnosticul spre reumatismul articular acut.

• Spondilartropatiile seronegative – pot debuta uneori cu artrite periferice, caz în care se poate pune problema diagnosticului diferenţial cu PR. Aceste entităţi afectează însă predominant sexul masculin şi se asociază cu Ag HLA-B27. În plus, artritele periferice sunt localizate mai ales la membrele inferioare şi sunt asimetrice. FR sunt absenţi. În timp, afectarea articulaţiilor sacro-iliace şi a coloanei vertebrale tranşează diagnosticul.

• Artroza – poate pune probleme de diagnostic diferenţial cu PR, mai ales la pacienţii vârstnici. Caracterul durerii (redoare mai scurtă de 30 de minute, accentuarea după efort), modificările clinice de la nivelul articulaţiilor, afectarea asimetrică, lipsa sindromului biologic inflamator şi a FR, aspectul radiologic (prezenţa osteofitelor, scleroza subcondrală) sunt argumente în favoarea diagnosticului de artroză.

• Guta – poate îmbrăca uneori aspecte clinice asemănătoare PR. Nivelul acidului uric în ser şi urină, examenul lichidului sinovial (cu evidenţierea cristalelor de acid uric), aspectul radiologic, diferenţierea bioptică a tofilor gutoşi de nodulii reumatoizi contribuie la stabilirea diagnosticului corect.

• Artrita psoriazică – recunoaşte o formă clinică, numită de altfel poliarticulară simetrică, în care diagnosticul diferenţial cu PR este dificil de realizat. Asocierea manifestărilor cutanate şi unghiale, afectarea articulaţiilor IFD, prezenţa FR la numai 25% din pacienţii cu această formă clinică de boală, lipsa interesărilor sistemice şi a nodulilor reumatoizi sunt argumente în favoarea artritei psoriazice.

• Sindromul reumatoid din sclerodermie, vasculite, sarcoidoză, amiloidoză, bolile intestinale inflamatorii cronice, unele boli infecţioase (de exemplu hepatita acută, mononucleoza infecţioasă etc.), manifestările paraneoplazice impun explorări paraclinice complexe pentru elucidarea diagnosticului.

În stadiile tardive ale bolii, după apariţia distrucţiilor şi deformărilor articulare, semnificaţia diagnosticului diferenţial scade foarte mult.

Tratament

Ultimii ani au adus mutaţii semnificative în strategia şi obiectivele terapeutice ale PR. Strategia actuală de tratament a fost sintetizată în principiile cunoscute sub numele de "Treat to Target", care urmăresc atingerea unor ţinte terapeutice bine definite[34]. Astfel, obiectivul primar în tratamentul pacientului cu PR este să maximizeze pe termen lung calitatea vieţii prin controlul simptomelor, prevenirea leziunilor structurale progresive, normalizarea funcţiei articulare şi a participării sociale.

În arsenalul terapeutic al PR sunt incluse mai multe categorii de medicamente, cu potenţial diferit[35]:

- AINS:

o controlează durerea şi tumefacţiile articulare, ameliorează sindromul inflamator nespecific, dar nu influenţează progresia bolii, de aceea trebuie asociate obligatoriu cu medicamente remisive. Sunt utilizate în toate formele de boală, de obicei la doze maxime. Utilizarea lor este grevată de numeroase efecte adverse, care pot creşte morbiditatea şi mortalitatea în rândul pacienţilor cu PR.

- Glucocorticoizii:

o au efect simptomatic cu instalare rapidă, care însă nu persistă după întreruperea medicaţiei şi pot influenţa procesul patogenic al bolii. Numeroasele efecte adverse ale corticoterapiei sistemice pe termen lung limitează indicaţiile acesteia la următoarele situaţii[36]:

- pe termen scurt, în doze mari, în caz de toxicitate medicamentoasă
- în caz de vasculită sau în alte tipuri de manifestări sistemice
- în puseele evolutive severe ale bolii sau în formele cu manifestări clinice severe

- în doze mici şi pe termen scurt, la iniţierea terapiei remisive, până la instalarea efectului acesteia ("bridge-therapy")
- în doze foarte scăzute (5–7,5 mg/zi), pe termen lung, în forme active, care nu răspund suficient la terapia remisivă
- local - în articulaţiile mari în care persistă inflamaţia.

• Medicamentele remisive reprezintă o categorie de medicamente care au capacitatea de a influenţa mecanismele patogenice ale bolii, putând astfel încetini sau chiar stopa progresia bolii şi distrucţiile articulare. Deoarece boala are un potenţial distrucitv foarte mare (75% din pacienţii cu PR prezintă eroziuni articulare în primii 2 ani[4]) tratamentul remisiv trebuie început cât mai repede, imediat ce s-a stabilit cu certitudine diagnosticul, orice întârziere putând duce la leziuni articulare ireversibile. În cazul în care aceste leziuni s-au produs deja, iar sinovita este activă şi persistentă, terapia remitivă trebuie de asemenea începută pentru a încetini evoluţia distrucţiilor şi a preveni apariţia altora noi[34].

Medicamentele remisive utilizate în PR sunt clasificate în medicamente remisive sintetice şi biologice.

• Medicamente remisive sintetice: din această categorie fac parte substanţe cu structuri chimice foarte diferite, unele cu mecanism de acţiune incomplet elucidat.

○ Methotrexatul (MTX):

▪ constituie în prezent agentul remisiv cel mai utilizat, încă "standardul de aur" în tratamentul PR,

▪ este un analog structural de acid folic, care se leagă de dihidrofolat-reductaza şi o inactivează, inhibând astfel metabolismul bazelor purinice şi a acizilor nucleici. El inhibă astfel sinteza proteică şi proliferarea celulară, inclusiv a celulelor implicate în inflamaţie şi răspunsul imun. Efectele terapeutice ale MTX sunt determinate atât de acţiunile sale citostatice, imunosupresoare, cât şi de cele anti-inflamatoare,

▪ administrarea MTX (orală sau parenterală) se face săptămânal, doza fiind cuprinsă între 7,5-25 mg/săptămână. Administrarea concomitentă a unei doze de 1-5 mg/săptămână de acid folic îi scade toxicitatea fără a-i reduce eficacitatea,

▪ efectul terapeutic al MTX se manifestă după 4-6 săptămâni de tratament,

▪ toleranţa sa la dozele utilizate în reumatologie, este bună, dar există totuşi riscul unor reacţii adverse cu potenţial sever. Din acest motiv, tratamentul cu MTX trebuie atent monitorizat,

▪ reacţiile adverse pot apărea oricând în cursul tratamentului cu MTX, dar sunt mai frecvente în primele 6 luni,

▪ cele mai frecvente reacţii adverse sunt: hepatice (creşterea transaminazelor, fibroză hepatică, ciroză hepatică), hematologice (mielosupresie - leucopenie, trombocitopenie, anemie-, anemie megaloblastică, apariţia de limfoame nonhodgkiniene), pulmonare (fibroză pulmonară, infiltraţii nodulare difuze), mucoase (aftoză bucală, stomatită), digestive (anorexie, greaţă, vărsături, diaree, pierdere ponderală), cutanate (alopecie, urticarie, vasculită cutanată; nodulii reumatoizi pot creşte în număr sau dimensiuni, în ciuda ameliorării artritei), renale (la dozele mari folosite în oncologie poate apărea insuficienţă

renală acută prin precipitarea în tubi; la cei cu afectarea funcţiei renale este bine să se evite administrarea MTX deoarece prin scăderea eliminării la nivel renal, toxicitatea medicamentului creşte foarte mult), osoase (osteoporoză, dureri osoase), oligospermie, efect teratogen, neurologice (cefalee, astenie, depresie), creşterea riscului de infecţii cu germeni oportunişti[39],

- contraindicaţii absolute ale MTX sunt: hipersensibilitatea la MTX, sarcina, lactaţia, depresia medulară severă, iar cele relative sunt: boală hepatică preexistentă, insuficienţă renală, boală pulmonară severă. Tratamentul trebuie întrerupt temporal în caz de infecţii acute sau intervenţii chirurgicale majore.

- Leflunomide (LF):
  - este un imunosupresor care acţionează prin inhibarea enzimei dihidro-orotat-dehidrogenaza (DHODH), enzimă mitocondrială necesară sintezei de novo a nucleotidelor pirimidinice. Prin blocarea acestei enzime este blocată proliferarea limfocitelor, celulele rămânând în faza G1/S a ciclului celular[40, 41];
  - LF se administrează în doză de 20 mg/zi;
  - răspunsul terapeutic este maxim după 4 săptămâni. LF ameliorează simptomele bolii şi încetineşte progresia radiologică[42, 43];
  - tolerabilitatea preparatului este foarte bună, efectele adverse fiind în general uşoare sau moderate. Cele mai frecvente reacţii adverse ale LF sunt: digestive (diaree, greaţă, dureri abdominale, vărsături), hepatice (creşterea transaminazelor, dar care este mai mică decât în tratamentul cu MTX şi acid folic), hematologice (leucopenie, dar nu s-au observat cazuri de anemie sau supresie medulară), cutanate (rash, alopecie), cardio-vasculare (hipertensiune arterială uşoară), neurologice (celafee), pulmonare (bronşită, infecţii respiratorii);
  - frecvenţa acestor reacţii adverse este mai mare în primele 6 luni de tratament şi scade semnificativ în următorii 2 ani.
- Sulfasalazina (SSZ):
  - sulfasalazina este o combinaţie dintre o sulfamidă (sulfapiridina) şi un salicilat (acidul 5-aminosalicilic). Mecanismul de acţiune al SSZ în PR este incert, cel mai probabil legat de efectul anti-inflamator al salicilatului[44],
  - dozele utilizate în prezent (2000-3000 mg/zi) au o eficacitate şi o toleranţă bună. SSZ este indicată la pacienţii cu boală uşoară sau moderată, la care MTX este contraindicat sau în combinaţii terapeutice,
  - reacţii adverse cele mai frecvente sunt: digestive (greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree), cutanate (rash, prurit), hematologice (leucopenie cu neutropenie, anemie macrocitară, anemie aplastică), hepatice (creşterea transaminazelor), neuro-psihice (depresie).
- Sărurile de aur:
  - preparatele intramusculare sau cele orale de săruri orale au constituit mult timp principala armă terapeutică în această boală,
  - mai multe studii au arătat că au capacitatea de a întârzia progresia bolii şi dezvoltarea eroziunilor osoase[45].
  - utilizarea lor este limitată astăzi din mai multe motive: instalarea lentă a efectului terapeutic (2-3 luni), frecvenţa mare a reacţiilor adverse, unele foarte severe, epuizarea în timp a efectului terapeutic.

- Hidroxiclorochina:
  - mecanismul de acţiune al hidroxiclorochinei nu este cunoscut,
  - hidroxiclorochina îşi găseşte locul în terapia PR îndeosebi în formele blânde de boală sau în combinaţii terapeutice,
  - beneficiile terapeutice apar la aproximativ 40% din bolnavi. Schemele terapeutice utilizând doze de până la 400 mg/zi se acompaniază cu o frecvenţă redusă a reacţiilor adverse (oculare, hematologice, renale)[45],
  - nu există date care să dovedească că hidroxiclorochina are efect pe rata de progresie a leziunilor distructive osteo-cartilaginoase.
- Ciclofosfamida, azathioprina, ciclosporina beneficiază de unele studii care arată că pot fi eficace în tratamentul PR, sunt rar folosite azi datorită reacţiilor adverse, utilizarea lor fiind limitată la forme de boală care asociază vasculită sistemice[46].

• Medicamente remisive biologice: Progresele înregistrate în înţelegerea mecanismelor patogenice ale PR, precum şi dezvoltarea tehnologică în domeniul biologiei celulare a permis introducerea în terapia PR a unor agenţi terapeutici cu acţiune înalt specifică, împotriva unor ţinte terapeutice ca citokinele, moleculele costimulatoare sau receptorii celulari. Agenţii biologici aprobaţi în prezent în tratamentul PR sunt:

- Agenii anti-TNF-α sunt: anticorpi monoclonali anti-TNF-α (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) şi receptorul solubil de TNF-α (etanercept).
  - Infliximab este un anticorp monoclonal chimeric (o moleculă combinată în care există o porţiune de origine murinică şi o porţiune de origine umană) de tip IgG1, care se leagă de TNF-α şi îi blochează activitatea. Doza uzuală este de 3 mg/kgc administrată în perfuzii intravenoase în săptămâna 1, 2, 6 şi ulterior la 8 săptămâni[47-51].
  - Adalimumab este un Ac monoclonal anti-TNF-α complet uman care se administrează subcutanat, în doza de 40 mg la 2 săptămâni[52-57].
  - Golimumab este un Ac monoclonal anti-TNF-α de origine umană care se administrează subcutanat, în doză de 50 mg o dată pe lună[58].
  - Certolizumab este un Ac monoclonal anti-TNF-α de origine umană, format doar din fragmentul Fab al moleculei de Ig, care este pegilat (învelit în polietilenglicol) şi se administrează subcutanat în doză de 200 mg la 2 săptămâni[59].
  - Etanercept este o proteină de fuziune formată prin combinarea a două lanţuri identice de receptori recombinaţi de TNF-α (p75- tip II) cu fragmentul Fc al IgG1 umană, care se administrează subcutanat în doză de 50 mg pe săptămână[60-64].
- Toţi agenţii biologici anti-TNF-α beneficiază de studii clinice randomizate care le-au demonstrat efectele benefice asupra semnelor şi simptomelor bolii, îmbunătăţirea capacităţii funcţionale, ameliorarea calităţii vieţii, dar şi oprirea progresiei distrucţiilor articulare caracteristice PR, fapt demonstrat de ameliorarea scorurilor radiologice[48-64].
- Toate studiile clinice cu agenţi anti-TNF-α au arătat efecte terapeutice mai bune în cazul asocierii acestora cu MTX, de aceea tratamentul cu MTX se menţine şi după iniţierea terapiei biologice.
- Principalele reacţii adverse ale terapiei cu blocante TNF-α sunt[65, 66]:

• risc crescut de infecţii. O atenţie deosebită trebuie acordată infecţiei tuberculoase, ţinând cont de faptul ca TNF-α are un rol important în apărarea antituberculoasă[67]. De aceea, înaintea iniţierii tratamentului cu un agent anti-TNF-α este obligatoriu un screening riguros în acest sens,
• risc de a dezvolta neoplazii, dar studiile clinice şi datele obţinute din registre au arătat că rata de apariţie a cancerului este similară celei prevăzute statistic pentru pacienţii cu PR, cu menţiunea că există un risc mai mare de a dezvolta limfoame,
• agravarea insuficienţei cardiace, de aceea tratamentul este contraindicat pacienţilor cu insuficienţă cardiacă stadiile III sau IV,
• boală demielinizantă - rar,
• anticorpilor anti-ADNds şi chiar sindrom lupus-like,
• reacţii alergice,
• imunogenicitate, cu apariţia de Ac împotriva agentului biologic.

o Tocilizumabul este un Ac monoclonal împotriva receptorului IL-6, de care se leagă şi împiedicând fixarea acestei citokine, îi inhibă efectele inflamatorii. Tocilizumabul se administrează în perfuzii intravenoase în doză de 8 mg/kgc, o dată pe lună. Eficacitatea tocilizumabului a fost demonstrată în numeroase studii clinice, atât în combinaţie cu MTX, cât şi ca monoterapie[68-70].

o Abataceptul este un receptor solubil recombinat complet umanizat, care are ca ţintă o pereche de molecule costimulatoare situate pe celula prezentatoare de Ag şi pe limfocitul T. Prin acţiunea sa, abataceptul blochează costimularea pe această cale şi în consecinţă blochează activarea limfocitului T, cu efecte benefice asupra semnelor şi simptomelor, dar şi asupra progresiei distrucţiilor structurale din PR[71]. Rituximabul este un Ac monoclonal chimeric îndreptat împotriva receptorului CD20 de pe suprafaţa limfocitului B. El a fost folosit cu succes în tratarea limfoamelor non-Hodgkiniene[72, 73]. Studii clinice au demonstrat că rituximab este eficace şi în tratamentul PR, ameliorând simptomele clinice ale bolii şi oprind progresia leziunilor structurale. Se administrează intravenos, doza fiind de 1000 mg, doză care se repetă după 2 săptămâni. Un nou ciclu de 2 perfuzii se administrează după 6 luni. Profilul de siguranţă al rituximabului este foarte bun, cele mai frecvente reacţii adverse fiind cele legate de perfuzia intravenoasă şi o incidenţă uşor mai mare a infecţiilor[74]. Deocamdată rituximabul este indicat pacienţilor care nu au răspuns la terapia cu un agent anti-TNF-α.

În faţa unei palete terapeutice atât de largi, alegerea celei mai potrivite scheme terapeutice trebuie să ţină cont de recomandările forurilor de specialitate, de ghidurile de tratament şi nu în ultimul rând de particularităţile şi preferinţele pacienţilor. Astfel, recomandările EULAR din 2010, revizuite şi actualizate în 2013 cuprind un algoritm de tratament în care[75]:

• în prima fază se începe cu MTX sau dacă există contraindicaţie sau intoleranţă pentru MTX, cu LF sau SSZ, în monoterapie sau în combinaţie. La acesta se poate adăuga o doză mică de glucocorticoid (10 mg prednison sau echivalente) pe o perioadă de maxim 6 luni,
• faza a doua: dacă după 3 luni nu s-a obţinut răspunsul terapeutic dorit, se poate schimba medicamentul remisiv sintetic sau se poate recurge la o combinaţie de 2 remisive sintetice,

- dacă pacientul prezintă factori de prognostic nefavorabil, ca boală deosebit de activă, concentraţii crescute de factori reumatoizi sau ACPA (anticorpi anti-proteine citrulinate) sau o progresie radiologică rapidă, după eşecul primului remisiv sintetic se poate începe tratamentul cu un agent biologic,
- terapia biologică cu un blocant TNF-α, tocilizumab sau abatacept (şi în unele circumstanţe chiar rituximab) se recomandă după eşecul la cel puţin un medicament remisiv sintetic, în asociere cu MTX,

• faza a treia: dacă primul agent biologic nu este eficace, se recomandă un alt agent biologic. Dacă primul agent biologic a fost un blocant TNF-α, se poate trece la un alt blocant TNF-α sau la un biologic cu un mecanism de acţiune diferit (rituximab, tocilizumab, abatacept),

• în cazul în care pacientul este în remisiune susţinută, după renunţarea la corticoterapie, se poate tenta întreruperea terapiei biologice, mai ales dacă aceasta era combinată cu un remisiv sintetic,

• dacă remisiunea se menţine pentru o perioadă lungă de timp, decizia de a întrerupe total tratamentul poate fi avută în vedere, dar trebuie luată de comun acord de medic şi de pacient,

• ajustarea tratamentului şi a dozelor trebuie să se facă în funcţie de activitatea bolii, progresia leziunilor structurale, comorbidităţi şi datele de siguranţă.

De menţionat că în noiembrie 2012, FDA *(Food and Drug Administration)* a aprobat introducerea în tratamentul PR a tofacitinibului, primului agent terapeutic care inhibă o cale de semnalizare intracelulară, calea JAK kinazelor. Alte medicamente care vizează alte căi de semnalizare intracelulară sunt în curs de cercetare.

Tratamentul chirurgical

În stadiile mai precoce se poate apela la tratament chirurgical pentru: sinovectomii (în cazul unei articulaţii rezistente la tratamentul medicamentos), intervenţii pentru sindromul de canal carpian, rupturi tendinoase, subluxaţia atlanto-axială, ruptura chistului Baker. În stadiile tardive, în care distrucţia articulară este avansată, artroplastia cu protezarea totală a articulaţiei respective este singura metoadă terapeutică care poate ameliora statusul funcţional al pacientului.

Tratamentul balneo-fizical

Tratamentul balneo-fizical trebuie aplicat cu mare prudenţă pacienţilor cu PR şi trebuie rezervat doar perioadelor de remisiune ale bolii (în caz contrar poate prelungi puseele evolutive). El constă mai ales în kineto- şi hidroterapie, care pot ameliora durerea, reduc inflamaţia, tonifică musculatura, previn osteoporoza şi atrofiile musculare.

Bibliografie

1. Gabriel S. Epidemiology of the rheumatic diseases. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, editors. Kelley's Textbook of Rheumatology. vol.1. 6 ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company 2008; p:321-33.
2. Vanhoof J., Declerck K., Geusens P. Prevalence of rheumatic diseases in a rheumatological outpatient practice. Ann Rheum Dis 2002;61:453-5.

3. MacGregor A., Silman A. Classification and epidemiology. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol.1: Elsevier-Saunders 2008; p: 755-61.
4. Waldburger JM, Firestein G. Rheumatoid Arthritis - Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In: Klippel J.H., editor. Primer on the Rheumatic Diseases: Springer, 13th Ed. 2008; p:122-32.
5. Brisslert M., Rehnberg M., Bokarewa MI. Epstein-Barr virus infection transforms CD25 B cells into antibody secreting cells in rheumatoid arthritis patients. Immunology. 2013 Jul 11.[Epub ahead of print].
6. Steiner G., Serre G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol.1: Elsevier-Saunders 2008; p:819-27.
7. Hill Gaston J. Cellular immunity in rheumatoid arthritis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol.1: Elsevier-Saunders 2008; p:829-35.
8. Bas S., Perneger T., Kunzle E., Vischer T. Comparative study of different enzyme immunoassays for measurement of IgM and IgA rheumatoid factors. Ann Rheum Dis 2002;61.
9. Woodman I. Rheumatoid arthritis: PAD-ing out the ACPA response in RA. Nat Rev Rheumatol. 2013 Jul;9(7):381.Epub 2013 Jun 18.
10. Cornelis F. Susceptibility genes in rheumatoid arthritis. In: Goronzy J, Weyand C, editors. Rheumatoid Arthritis. vol.1.1 ed. Basel, Switzerland: Karger 2000; p:1-16.
11. Chatzikyriakidou A., Voulgari PV., Lambropoulos A., Drosos AA. Genetics in rheumatoid arthritis beyond HLA genes: What meta-analyses have shown? Semin Arthritis Rheum. 2013 Jun 129.[Epub ahead of print].
12. Deighton C., Criswell LA. The contribution of genetic factors to rheumatoid arthritis In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol. 1: Elsevier-Saunders 2008; p:801-10.
13. Taylor L.H., Twigg S., Worthington J, Emery P., Morgan A.W., Wilson A.G., Teare MD. Metaanalysis of the Association of Smoking and PTPN22 R620W Genotype on Autoantibody Status and Radiological Erosions in Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol. 2013 Jul;40(7):1048-53. Epub 2013 May 1
14. Vesperini V., Lukas C., Fautrel B., Le Loet X., Rincheval N., Combe B. Tobacco exposure reduces radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from the ESPOIR cohort. Arthritis Care Res. 2013 Jul 8. [Epub ahead of print].
15, Firestein G. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelley, editor. Textbook of Rheumatology. vol. 2. 6 ed: Saunders Company 2001; p:921-958.
16. Gravallese E., Monach PA. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol. 1: Elsevier-Saunders 2008;p:841-66.
17. Firestein G., Yvaifler N. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? Arthritis Rheum 2002;46(2):298-308.
18. Aarvak T., Natvig J. Cell-cell interactions in synovitis. Antigen presenting cells and T cell interaction in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2001;3:13-17.
19. Arend W. Physiology of cytokine pathway in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001;45:101-6.
20. Choy E., Panayi G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. New Engl J Med 2001;344(12):907-16.
21. Dinarelo C., Moldawer L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis - a primer for clinicians. vol.1. 3 ed. Thoussand Oaks, Califormia: Amgen Inc 2000.
22. Lam J., Abu-Amer Y., Nelson C., Fremont D., Ross F., Teilbaum S. Tumour necrosis factor superfamily cytokines and the pathogenesis of inflammatory osteolysis. Ann Rheum Dis 2002;61(suppl II):ii82-3.
23. Cully M. Rheumatoid arthritis: Uncoupling bone and cartilage destruction. Nat Rev Rheumatol. 2013 Jul 9.[Epub ahead of print].
24. Gay S., Kuchen S., Gay R., Neidhart M. Cartilage destruction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61(suppl II):ii87.
25. Fuller K., Murphy C., Kirstein B., Fox S., Chambers T. TNF-alpha potently activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. Endocrinology 2002;143:1108-18.
26. Danks L,, Sabokbar A., Gundle R., Athanasou N. Synovial macrophage-osteoclast differentiation in inflammatory arthritis. Arthritis Rheum 2002;61:916-21.

27. Goldring S., Gravallese E. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2000;12:195-9.
28. Harris Jr E. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, editors. Kelley's Textbook of Rheumatology. vol. 2. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company 2001; p:967-1000.
29. Ionescu R. În: Ionescu R (coord.): Esenţialul în Reumatologie. Ed. Medicală Almatea, 2006, pag. 214-51, ISBN (10) 973-7790-46-1.
30. Turesson C., Matteson E.I. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol. 1: Elsevier-Saunders 2008; p:773-84.
31. Learch T.J. Imaging of rheumatoid arthritis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol. 1: Elsevier-Saunders 2008; p: 793-800.
32. Aletaha D., et al 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010 Sep;62(9):2569-81.
33. Bălănescu A. Poliartrita reumatoidă – de la patogenie la clinică, Ed. Medicală Amaltea, 2006, ISBN (10) 973-7780-77-9.
34. Smolen J. et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target - Recommendation of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–637.
35. Quinn C., Green M., Emery P. Evaluation and management of early inflammatory polyarthritis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol. 1: Elsevier-Saunders 2008;p:867-74.
36. Caporali R., Todoerti M., Sakellariou G., Montecucco C. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis. Drugs. 2013 Jan;73(1):31-43.
37. Weinblatt M. Methotrexate. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, editors. Kelley's Textbook of Rheumatology. vol. 1. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company 200; p:841-52.
38. Battistone M., Williams H. Disease-modifying antirheumatic drugs 3: methotrexate. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol. 1: Elsevier-Saunders 2003;p:417-30.
39. Hochberg M., Tracy J., Flores R. "Stepping-up" from methotrexate: a systematic review of randomised placebo controlled trials in patients with rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2001;60(suppl.III):iii51-4.
40. Emery P. Disease modification in rheumatoid arthritis with leflunomide. Scand J Rheumatol 1999;28(suppl.112):9-14.
41. Keystone E., Haraoui B. Disease-modifying antirheumatic drugs 4: leflunomide. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol. 1: Elsevier-Saunders 2008; p:461-70.
42. Emery P., Breedveld F., Lemmel E. A comparation of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000;39:655-65.
43. Schiff M., Strand V., Oed C., Loew-Friedrich I. Leflunomide: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of rheumatoid arthritis. Drugs Today 2000;36:383-94.
44. Capell H., Madhok R. Disease-modifying antirheumatic drugs 2: sulfasalazine. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol.1. Elsevier-Saunders 2008; p:437-48.
45. Sturrock R. Disease-modifying antirheumatic drugs 1: antimalarials, gold. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol. 1: Elsevier-Saunders 2008; p:433-6.
46. Furst D., Clements P. Immunosuppressives. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. vol.1. Elsevier-Saunders 2008; p: 471-80.
47. Lipsky P, van der Heijde D, St. Clair E. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. New Engl J Med 2000;343:1594-602.
48. den Broeder A., Joosten L., Saxne T., et al. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. Ann Rheum Dis 2002;61:311-8.

49. Maini R., St. Clair E., Breedveld F., Furst D., Kalden J., Weisman M. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. Lancet 1999;354:1932-9.
50. Maini R., Breedveld F., Kalden J., Smolen J., Furst D., Weisman M. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symotoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. Arthritis Rheum 2004;50:1051-65.
51. Breedveld F., Emery P., Keystone E. et al. Infliximab in early rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2004;63:149-55.
52. Weinblatt M., Keystone E., Furst D., Moreland L., Weisman M. Adalimumabm a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitent methotrexate: the ARMADA study. Arthritis Rheum 2003;48:35-45.
53. van de Putte L., Atkins C., Malaise M. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic dryg treatment failed. Ann Rheum Dis 2004;63:508-16.
54. Keystone E., Kavanaugh A., Sharp J. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis alpha antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitent methotrexate therapy: a randomised, placebo-controlled 52 week trial. Arthritis Rheum 2004;50:1400-11.
55. Weinblatt M., Keystone E., Furst D., Kavanaugh A., Chartash E., Segurado O. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. Ann Intern Med 2006;65:753-9.
56. Breedveld F., Weisman M., Kavanaugh A., Cohen S. The PREMIER Study: a multicentric, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum 2006;54:26-37.
57. Schiff M., Burmester G., Kent P. et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2006;65:889-94.
58. Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. Golimumab, a human antibody to TNF-α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate:the GO-FORWARD study. Ann Rheum Dis 2009; 68: 789–96.
59. Keystone E.C. et al. Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Effective Than Placebo Plus Methotrexate In Active Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheum: 58;11, 2008, p. 3319–29.
60. Bathon J., Genovese M. The early rheumatoid arthritis (ERA) trial comparing the efficacy and safety of etanercept and methotrexate. Clin Exp Rheumatol 2003;31S:195-7.
61. Bathon J., Martin R., Fleischmann A. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. New Engl J Med 2000;343:1586-93.
62. Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized trial. Lancet 2004;363:675-81.
63. Weinblatt M., Kremer J., Bankhurst A. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumaoid arthritis receiving methotrexate. New Engl J Med 1999;340:253-9.
64. van Riel P., Taggart A., Sany J. et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: the ADORE study. Ann Intern Med 2006;65:1478-83.
65. Westhowens R., Yocum D., Han J., Berman A. The safety of infliximab, combined with background treatment, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities. Arthritis Rheum 2006;54:1075-86.
66. Leombruno J.P., Einarson T.R., Keystone E.C. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. Ann Rheum Dis. 2009, Jul;68(7):1136-45.

67. Wolfe F., Michaud K., Anderson J., Urbansky K. Tuberculosis Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis and the Effect of Infliximab Therapy. Arthritis Rheum 2004;50:372-9.
68. Rueda Gotor J., Blanco Alonso R. Tocilizumab in rheumatoid arthritis].Reumatol Clin. 2011 Mar;6S3:S29-32.
69. Jones G., Sebba A., Gu J., Lowenstein M.B., Calvo A., Gomez-Reino J.J., Siri D.A., Tomsic M., Alecock E, Woodworth T, Genovese MC. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):88-96.
70. Kaufmann J., Feist E., Roske A.E., Schmidt W.A. Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice. Clin Rheumatol. 2013 May 24. [Epub ahead of print].
71. Kremer J., Dougados M., Emery P., Durez P. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: 12 month results of a IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005;52:2263-71.
72. Edwards J., Cambrigde G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocyte. Rheumatology (Oxford) 2001;40:205-11.
73. Edwards J., Szczepanski L., Emery P. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. New Engl J Med 2004;350:2572-81.
74. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A., Schechtman J., Kavanaugh A. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial (DANCER). Arthritis Rheum 2006;54:1390-400.
75. Smolen J., Landewé R., FB. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and b.
76. Biological disease modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.

34.2. SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ŞI SPONDILOARTRITELE

Daniela Opriş

Termenul de spondiloartrită (SpA) se referă la un grup de afecţiuni cu caractere etiopatogenice, clinice şi terapeutice asemănatoare. Cele mai importante trăsături ale spondiloartritelor sunt reprezentate de:

- inflamaţia structurilor axiale (în special articulaţia sacroiliacă),
- oligoartrita asimetrică (în special la nivelul extremităţilor membrelor inferioare),
- dactilita (deget "în cârnat")
- entesita (inflamţia în zona de inserţie a tendoanelor, ligamentelor şi fasciilor).

Alte trăsături caracteristice sunt:

- leziuni cutanate şi genitale,
- inflamaţie intestinală şi oculară,
- infecţii intestinale şi genitale în antecedentele recente,
- antecedente familiale de spondilartrită,
- valori crescute ale reactanţilor de fază acută ai inflamaţiei
- asocierea cu un teren genetic predispozant, antigenul HLA-B27.

Clasificarea spondiloartritelor — Grupul SpA este format din mai multe suferinţe ale căror manifestări clinice şi paraclinice se pot suprapune, motiv pentru care uneori sunt greu de separat. Entităţile acestui grup sunt:

- Spondilita anchilozantă (SA)
- Spondilartrita axială nonradiografică (nrAxSpA)
- Artrita reactivă (cunoscută anterior ca sindrom Reiter)
- Spondilartrita asociată cu psoriasis sau artrita psoriazică
- Spondilartrita asociată cu boala Crohn şi colita ulcerativă
- Spondilartrita juvenilă

În scopul iniţierii unui tratament precoce şi adecvat, Grupul Internaţional de studiu al spondiloartritelor, ASAS *(Assessment of Spondylo Arthritis International Society)* a stabilit o clasificare a suferinţelor încadrate în grupul SpA în funcţie de tipul de afectare articulară în: SpA predominant axiale şi SpA predominant periferice, validând totodată criteriile de încadrare în cele două entităţi[1].

În grupul SpA predominant axiale sunt incluse:

- SpA axială nonradiografică (nr-axSpA)
- Spondilita anchilozantă.

În grupul SpA predominant periferice sunt incluse:

- Artrita reactivă
- SpA asociată cu psoriasis sau artrita psoriazică
- SpA asociata cu boala Crohn sau colită ulcerativă
- Spondilartrita juvenilă

Criteriile de clasificare a spondiloartritelor predominant axiale se aplică pacienţilor care prezintă de minim 3 luni durere lombară joasă cu caracter inflamator şi debut înaintea vârstei de 45 de ani. Sensibilitatea acestor criterii este de 83% şi specificitatea de 84%[1].

Apartenenţa la grupul cu afectare predominent axială poate fi stabilită folosind un **braţ imagistic** ce urmăreşte identificarea sacroiliitei sau un **braţ clinic** bazat pe prezenţa antigenului HLA-B27.

Braţul imagistic urmăreşte identificarea sacroiliitei pe radiografie sau prin IRM (imagistica prin rezonanţă magnetică). Pentru clasificarea în grupul SpA axiale pacienţii trebuie să aibă prezent cel puţin încă un criteriu adiţional menţionat mai jos.

Pacienţii din braţul clinic cu HLA-B27 prezent au nevoie de cel puţin 2 din criteriile adiţionale de SpA expuse mai jos pentru a putea fi clasificaţi ca având SpA predominant axială.

Criterii adiţionale utile pentru SpA predominant axială:

- Durere lombară cu caracter inflamator în momentul examinării (vârsta debut <40 de ani, debut insidios, ameliorare cu efort, agravare cu repaus, apariţia durerii în timpul nopţii)
- Artrită (diagnosticată de clinician)
- Entesită calcaneană (durere spontană sau la presiune în zonele de inserţie a tendonului achilian sau fasciei plantară calcaneană)
- Uveită (confirmată de oftalmolog)
- Dactilită (diagnosticată de clinician)
- Psoriazis (diagnosticat de clinician)

• Boală inflamatoare intestinală – boala Crohn sau colita ulcerativă (diagnosticată de clinician)

• Răspuns bun la antiinflamatoare nonsteroidiene în primele 24-48 ore de utilizare

• Antecedente familiale de SpA: prezenţa la rude de gradul unu sau doi a spondilitei anchilozante, psoriasis, uveită acută, artrită reactivă sau boală inflamatoare intestinală

• Valori crescute ale proteinei C reactive (CRP)

Criterii de clasificare pentru SpA predominant periferică[1] se aplică subiecţilor care prezintă în momentul examinării cel puţin unul din următoarele trei trăsături: artrită, entesită sau dactilită. Aceste criterii au sensibilitate de 78% şi o specificitate de 83%[1]. Dacă pacientul întruneşte una din cele trei trăsături trebuie ulterior să mai aibă cel puţin una din trăsăturile grupului A sau cel puţin două trăsături grup B prezentate mai jos (tabelul 34.2).

Tabelul 34.2. Criteriile de clasificare ASAS pentru Spondiloartrita de tip periferic

Artrită sau entezită sau dactilită *plus*		
≥1 manifestările specifice SpA: □ Uveită □ Psoriazis □ Boală Crohn/colită ulcerativă □ Istoric de infecţie □ HLA-B27 □ Sacroiliită dovedită imagistic	***SAU***	≥2 din următoarele modificări pentru SpA: □ Artrită □ Entezită □ Dactilită □ Durere cu caracter inflamator a coloanei (în trecut) □ Antecedente familiale de SpA

• *Trăsături grup A SpA:*
  • Uveită
  • Psoriazis
  • Boală Crohn sau colită ulcerativă
  • Infecţii ce au precedat artrita, entesita sau dactilita
  • HLA-B27
  • Sacroiliită pe imagistică
• *Trăsături grup B SpA:*
  • Artrită
  • Entesită
  • Dactilită
  • Durere lombară cu caracter inflamator în trecut
  • Antecedente familiale de SpA

Este foarte important de menţionat faptul că simptomele din momentul prezentării sunt cele care decid diagnosticul pozitiv:

- dacă pacientul prezintă simptome axiale +/- periferice la momentul adresării, se aplică criteriile ASAS pentru SpA axială;

- dacă pacientul prezintă simptome periferice la momentul adresării, se aplică criteriile ASAS pentru SpA de tip periferic (chiar dacă pacientul a prezentat în trecut durere cu caracter inflamator la nivelul coloanei vertebrale).

SCIENTIFIC CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Spondilita anchilozantă

Spondilita anchilozantă (SA) face parte din grupul SpA predominant axiale. Este o boală inflamatoare cronică care afectează predominant coloana vertebrală, dar şi articulaţiile periferice, caracteristica majoră a bolii fiind afectarea precoce a articulaţiilor sacroiliace. Boala evoluează spre anchiloza coloanei vertebrale, proces reflectat în denumirea grecească a bolii *"spondilos"* = vertebră şi *"anchilos"* = aplecat, termen ce sugerează fuziunea corpilor vertebrali[2].

Etiopatogenie

În apariţia bolii factorii genetici joacă un rol important, tiparul HLA B27 fiind întâlnit la 90-95% dintre pacienţi, în timp ce incidenţa HLA în populaţia generală este de aproximativ 8%. Rudele de gradul întâi HLA B27 pozitive ale bolnavilor cu spondilită anchilozantă au într-un procent de 10-20% simptome clinice şi radiologice de boală, sau numai modificări radiologice. Studiile pe gemenii monozigoţi arată o concordanţă a bolii de 60% şi de 20-25% pentru cei dizigoţi HLAB27.

Distribuţia geografică a bolii urmează distribuţia HLA B27 în populaţie[3]. Boala este mai frecventă în ţările nordice[4] unde tiparul HLA B27 este întâlnit la aproximativ 15% din populaţie şi este mai rară la populaţiile din zona ecuatorului unde prevalenţa HLA B27 variază între 1-4%.

Studiilor epidemiologice care atestă implicarea HLA B27 în etiopatogenia bolii li se alătură şi cercetările pe modele experimentale. Animale transgenice HLA B27 dezvoltă spontan o boală inflamatoare cu artrite periferice şi axiale similară spondiloartritei. Dacă acestea au fost ţinute într-un mediu steril nu au prezentat modificările menţionate sugerând contribuţia importantă a factorilor de mediu alături de cei genetici.

Dintre factorii de mediu, infecţia enterală cu *Klebsiella pneumoniae* contribuie la dezvoltarea bolii. La pacienţii cu SA au fost observate nivele crescute ale anticorpilor anti-*Klebsiella* de tip IgG şi IgA comparativ cu grupul sănătos de control[5]. La nivelul HLA B27 şi al agentului infecţios s-a identificat un peptid identic de 6 aminoacizi, această similitudine antigenică permiţând dezvoltarea unui răspuns încrucişat cu producerea de anticorpi ce reacţionează încrucişat cu celulele HLA B27 pozitive.

Anatomie patologică

Procesul inflamator cronic din SA este localizat atât scheletal, cât şi extrascheletal şi este responsabil de apariţia eroziunilor osoase şi ulterior proliferare osoasă[6].

La nivelul scheletului sunt afectate cu precădere articulaţiile sacroiliace şi entesele (zonele de inserţie pe os a ligamentelor, tendoanelor sau capsulei). Inflamaţia enteselor cunoscută sub numele de **entesită** este caracteristică tuturor spondiloartritelor. Entesitele se produc atât la nivel vertebral cât şi extravertebral (pelvis, calcaneu, etc.). *Fibrocartilajul* de la nivelul enteselor este sediul important al modificărilor imunopatogenice. La nivel vertebral, procesul inflamator este localizat în zona de inserţie a inelului fibros al discului intervertebral pe marginea corpului vertebral şi este urmat de erodarea marginilor corpului vertebral. Această erodare a marginii anterioare a corpului vertebral va duce la pierderea concavităţii corpului vertebral cu apariţia vertebrelor "pătrate". Ulterior urmează procesul de osteoproliferare, inelul fibros inflamat se va osifica ulterior creându-se punţi osoase intervertebrale cunoscute sub numele de **sindesmofite**.

Leziunile inflamatoare erozive de la nivelul tuturor enteselor sunt urmate de osificare cu apariţia spiculilor osoşi observaţi frecvent la nivelul calcaneului, crestei iliace, marelui trohanter sau tuberozităţii ischiatice.

Articulaţia sacroiliacă este afectată precoce de procesul inflamator, iar infiltrarea ţesutului subcondral cu macrofage, limfocite şi plasmocite va contribui iniţial la erodarea cartilajului iliac, mai subţire şi apoi a celui sacrat, mai gros. Procesul este urmat de osteoscleroză subcondrală şi în final anchiloză articulară. Sunt afectate şi articulaţiile coloanei vertebrale, atât cele sinoviale diartrodiale (interapofizare şi costovertebrale), cât şi cele cartilaginoase nesinoviale (intervertebrale, manubriosternală, simfiza pubiană). Articulaţiile periferice (şold, umăr, genunchi) sunt interesate mai rar decât cele vertebrale.

Sinovita articulaţiilor periferice şi a celor diartrodiale vertebrale deşi are asemănări cu cea din poliartrita reumatoidă se deosebeşte de aceasta prin faptul că formarea foliculilor limfatici este mai rară. În plus se observă eroziuni cartilaginoase centrale datorită proliferării ţesutului de granulaţie subcondral.

La nivel extrascheletal, procesul inflamator afectează cel mai frecvent tractul uveal anterior. Uveita acută anterioară apare la aproximativ 25-30% din pacienţii cu SA. Se datorează apariţiei unui infiltrat inflamator în camera anterioară a ochiului[7]. După atacuri repetate irisul prezintă modificări inflamatorii nespecifice, cu creşterea vascularizaţiei şi prezenţa unor macrofage încărcate cu pigment. Celulele inflamatorii aderente la celulele endoteliale corneene formează agregate denumite "precipitate keratitice". Rădăcina aortei, valvele aortice şi septul membranos pot fi afectate de procesul inflamator producându-se îngroşarea acestora şi fibroză în interiorul ţesutului de conducere[8]. Leziuni microscopice inflamatorii se evidenţiază la nivelul colonului şi al valvei ileocecale la majoritatea pacienţilor cu SA chiar în absenţa manifestărilor clinice. Inflamaţia urmată de fibroză este prezentă şi la nivelul lobului superior pulmonar. La nivelul sistemului nervos se pot produce arahnoidite, iar renal nefropatie cu IgA.

Manifestări clinice

Durerea lombară sau fesieră, expresie a afectării articulaţiei sacroiliace, domină tabloul clinic la debutul bolii, în special la adulţii tineri de sub 40 de ani. Se întâlneşte în aproximativ 80% din cazuri şi prezintă caracterele tipice ale durerii de cauză inflamatorie: debut insidios, persistentă cu o durată de cel puţin 3 luni şi recidivantă. Apare în repaus, de regulă în partea a doua a nopţii trezind bolnavul din somn şi însoţindu-se de redoare matinală prelungită peste 60 min. Durerea se ameliorează după exerciţiu fizic şi se agravează după repaus prelungit. Mulţi pacienţi nu se pot odihni în timpul nopţii simţind nevoia să facă câteva exerciţii înainte de a reveni în pat[8]. Uneori durerea lombară se asociază cu o radiculalgie sciatică cu iradiere până în spaţiul popliteu, recidivantă, cu apariţie alternă (sciatică în basculă).

Durerea toracică accentuată de tuse sau de inspirul profund sugerează afectarea articulaţiilor costovertebrale şi entesita costosternală, manubriosternală. Mulţi pacienţi relatează o limitare a mişcărilor respiratorii.

Durerea cervicală şi redoarea indică afectarea segmentului cervical şi survine de regulă tardiv în evoluţia bolii, dar sunt şi situaţii în care poate fi întâlnită la debutul bolii. La 10% dintre pacienţi pot fi afectate şi articulaţiile temporomandibulare[8].

Afectarea articulaţiilor centurilor (şold, umeri bilateral) caracterizează debutul precoce al bolii fiind caracteristic formelor juvenile[9]. De asemenea, hidartroza intermitentă a genunchiului poate reprezenta manifestarea debutului juvenil al spondilitei anchilozante.

Entesitele sunt responsabile de apariţia sensibilităţii dureroase la nivelul joncţiunii costosternale, proceselor spinoase, crestei iliace, marelui trohanter, tuberculilor tibiali sau călcâiului. Talalgiile acuzate frecvent de pacienţi la începutul bolii sugerează prezenţa entesitei şi sunt urmarea fasciitei plantare sau tendinitei achilliene.

Semnele generale ca anorexia, febra, pierderea ponderală, transpiraţiile nocturne sunt prezente în special în formele cu debut timpuriu, în adolescenţă[8].

Examenul fizic urmăreşte aprecierea mobilităţii coloanei şi a articulaţiilor periferice, observarea deformărilor şi provocarea durerii în segmentele afectate de procesul inflamator. Examenul fizic începe cu cercetarea sensibilităţii articulaţiei sacroiliace prin exercitarea unei presiuni directe sau efectuarea unor manevre care solicită articulaţia. Aceste manevre sunt reprezentate de compresia directă a articulaţiilor sacroiliace, compresia pelvisului cu pacientul în decubit lateral, sau compresia sacrului cu pacientul în decubit ventral. Durerea sacroiliacă poate fi provocată şi prin flexia maximă, abducţia şi rotaţia externă a coapsei. Uneori examenul fizic al articulaţiei sacroiliace este negativ chiar la debutul bolii, în special când manevrele menţionate nu se exercită cu forţă suficientă deoarece articulaţia este înconjurată de ligamente puternice care permit doar o mică mobilitate a articulaţiei. Examenul fizic poate fi negativ şi tardiv, în stadii avansate de boală când inflamaţia articulară a fost înlocuită cu fibroză şi formare de os. Diminuarea mobilităţii coloanei lombare este determinată la debutul bolii de contractura paravertebrală, secundară procesului inflamator, iar tardiv de fuziunea corpilor vertebrali şi calcificările ligamentare. Limitarea anteflexiei coloanei lombare este evaluată prin măsurarea indicelui deget-sol şi prin manevra Schober[10]. Într-una din variantele acestei metode se marchează două repere osoase (unul, apofiza spinoasă L5 şi altul 10 cm mai sus). La omul sănătos această distanţă creşte cu minim 5 cm în timpul flexiei maximale a coloanei vertebrale şi este sub 4 cm la bolnavul cu spondilită anchilozantă netratată. Flexia laterală este de asemenea mult limitată şi dureroasă. Odată cu progresia bolii, coloana se rigidizează iar lordoza lombară se şterge. Deoarece pacientul tinde să-şi amelioreze durerile adoptând o poziţie antalgică în anteflexie şi datorită tasărilor vertebrale legate de osteoporoza secundară segmentul toracic capătă o poziţie cifotică. Afectarea articulaţiilor costovertebrale determină atât dureri toracice, cât şi diminuarea expansiunii cutiei toracice. În mod normal între expirul forţat şi inspirul forţat se produce o expansiune a cutiei toracice de peste 5 cm. În spondilita anchilozantă aceasta scade sub 5 cm. Pacienţii au o respiraţie de tip abdominal, iar abdomenul este protuberant. Afectarea coloanei cervicale face ca în final capul să capete o poziţie flectată, cu privirea îndreptată spre pământ. Pentru evidenţierea limitării mobilităţii acestei zone se efectuează manevrele bărbie-stern, tragus-perete, înclinări laterale şi mişcări de rotaţie ale capului. Când prinderea articulaţiilor coxofemurale este severă, se poate ajunge la anchiloza articulară şi invaliditate.

Manifestările extraarticulare sunt variate.

Afectările oculare sunt cele mai frecvente şi survin la 25-30% din pacienţi. Episoade de uveită acută anterioară denumite irită sau iridociclită pot preceda sau pot

fi prezente în timpul sau după manifestările articulare inflamatoare. Sunt mult mai frecvente la pacienţii HLA B27 pozitiv decât la cei HLA B27 negativ. Sunt frecvent unilaterale cu tendinţă la recurenţe care pot regresa spontan sau pot duce la orbire. Debutează de regulă acut cu dureri oculare, fotofobie, hiperlacrimaţie. Se produce congestia corneei, irisul este edematiat şi apare decolorat comparativ cu cel controlateral. Pupila este mică şi poate apărea uneori neregulată mai ales dacă apar sinechii[7].

Afectarea cardiovasculară este relativ rară. Aortita ca urmare a inflamaţiei valvei şi rădăcinii aortei poate induce insuficienţă aortică. Aceasta este întâlnită la 3,5% dintre pacienţii cu spondilită anchilozantă după o evoluţie a bolii de cel puţin 15 ani[11]. Fibroza în interiorul ţesutului de conducere este urmată de instalarea tulburărilor de conducere uneori cu crize Adam-Stokes.

Afectarea pulmonară, care se exprimă prin fibroza pulmonară localizată mai ales la nivelul lobului superior, poate fi silenţioasă clinic sau se poate manifesta prin dispnee şi tuse productivă. Formarea de chisturi şi infecţiile cu *Aspergillus* pot determina hemoptizii[12].

Manifestările neurologice sunt urmarea fracturilor pe o coloană rigidă, a subluxaţiilor atlantoaxiale sau sindromului de coadă de cal. Nu trebuie neglijat faptul că în formele avansate, datorită afectării importante a mobilităţii, a deformărilor coloanei şi creşterii balansului pacienţii prezintă un risc crescut de cădere complicat în special cu fracturi vertebrale. Fracturile apar de regulă la nivelul coloanei cervicale (peste 80% din cazuri) în special la nivelul C5-C6 şi C6-C7[13-15]. Datorită acestui fapt, incidenţa leziunilor medulare la pacienţii cu SA este de 11 ori mai mare decât în populaţia generală[13], o complicaţie gravă şi cu mortalitate crescută fiind producerea unei paraplegii. Sindromul de "coadă de cal" poate fi şi rezultatul unei arahnoidite cronice.

Afectările renale sunt rar întâlnite. Se pot datora unei glomerulonefrite mezangiale cu depunere de IgA sau, atunci când boala a fost foarte activă o lungă perioadă de timp se poate asocia amiloidoza secundară având drept principală manifestare afectarea renală[16].

Explorări paraclinice

Explorările paraclinice pot decela **sindrom inflamator** prin evidenţierea accelerării VSH şi pozitivitatea proteinei C reactive atunci când boala este activă. Valorile nu foarte crescute ale acestora nu exclud însă o boală activă deoarece nu există întotdeauna o corelaţie foarte bună între markerii serici ai inflamaţiei şi inflamaţia propriu-zisă de la nivel articular[17]. Totuşi, nivelul crescut al VSH-ului şi proteinei C reactive la momentul începerii tratamentului biologic cu blocanţi de TNF-alfa, este considerat un factor predictiv al răspunsului la tratament[18]. Creşterea IgA şi a complexelor imune sugerează o imunitate aberantă. **Anemia** normocromă normocitară este prezentă la 15% dintre pacienţi în special asociat unei boli active. **HLA B27** este pozitiv la 90-95% din pacienţi însă nu este o determinare care trebuie făcută de rutină. Este utilă la începutul bolii în cazurile de diagnostic incert.

Examenul radiologic reflectă modificările anatomopatologice de la nivelul articulaţiilor sacroiliace şi joncţiunii dorsolombare. Nu se vizualizează foarte precoce (în primele luni de la debutul bolii) cu ajutorul radiografiei convenţionale. Modificările sacroiliace pot fi prezente chiar şi la bolnavii fără durere, sau la cei cu manifestări articu-

lare periferice. *Sacroiliita bilaterală* de grad mai mare de 2 sau unilaterală de grad mai mare de 3 reprezintă principalul criteriu de diagnostic radiologic. În funcţie de stadiul de evoluţie al bolii se descriu 4 grade de sacroiliită:

gradul 0 - articulaţiile sacroiliace sunt normale;

gradul I - suspiciunea de sacroiliită (aspectul mai înceţoşat al articulaţiei);

gradul II - sacroiliită minimă caracterizată prin pseudolărgirea spaţiului articular datorită eroziunilor subcondrale pe ambele versante;

gradul III - sacroiliită moderată caracterizată prin scleroză periarticulară (osteocondensare) cu diminuarea interliniului articular;

gradul IV- dispariţia spaţiului articular - anchiloza articulaţiilor sacroiliace (punţi osoase între osul sacru şi osul iliac cu fuziunea completă a acestora).

Dintre modificările vertebrale sunt de menţionat:

- *rectitudinea coloanei lombare-* sindesmofitele;

- *aspectul pătrat al vertebrelor* identificabil pe radiografia lombară de profil. Se datorează pierderii concavităţii anterioare a corpului vertebral prin erodarea marginior sale anterioare, superioare şi inferioare;

- *sindesmofitul* datorat calcificării inelului fibros şi caracterizat din acest motiv de dispoziţia verticală între două vertebre vecine. Primele sindesmofite se pot identifica în general la nivelul joncţiunii toraco-lombare.

Imaginea de coloană "de bambus" apare tardiv şi este datorată dispoziţiei simetrice şi liniare a sindesmofitelor la nivel lombar, a anchilozei osoase a articulaţiilor interapofizare, precum şi calcificării ligamentelor interspinoase.

Entesita se exprimă radiologic prin spiculi osoşi (pinteni) la nivelul calcaneului, crestei iliace, ramurii ischiopubiene sau marelui trohanter.

Afectarea articulaţiilor periferice implică îngustarea concentrică a spaţiului articular, neregularităţi ale osului subcondral cu scleroză subcondrală şi formarea de osteofite marginale şi în final anchiloza osoasă.

Diagnostic pozitiv

Pentru diagnosticul pozitiv se folosesc Criteriile New York 1984 ce includ modificări clinice şi radiologice (tabelul 34.3). Prezenţa modificărilor radiologice la nivel sacroiliac este obligatorie pentru diagnosticul de spondilită anchilozantă[2].

Vizualizarea radiografică a sacroiliitei este tardivă, multe studii demonstrând că între momentul apariţiei primului simptom clinic şi întrunirea criteriilor New York de diagnostic pot trece în jur de 8-10 ani. Diagnosticarea precoce a sacroiliitei se poate face prin IRM, iar pacienţii cu modificări pe IRM, dar fără modificări radiografice sunt incluşi în grupul de spondiloartrite axiale nonradiografice.

Diagnostic diferenţial

Cea mai frecventă confuzie se poate face cu afecţiuni degenerative ale coloanei de tip **spondiloză lombară** asociată cu lombalgie cronică cu caracter mecanic sau cu suferinţele acute/subacute/cronice datorate unei **hernii de disc**. Caracterele durerii manifestate uneori prin debut brutal, agravată de efort şi calmată de repaus orientează diagnosticul care poate fi confirmat de radiografie, tomografie sau rezonanţă magnetică. Niciuna din aceste manifestări nu asociază afectare sacroiliacă.

Tabelul 34.3. Criteriile New York modificate pentru diagnosticul spondilitei anchilozante

A. Criterii:
  1. Clinice
    a. Durere lombară joasă şi redoare de mai mult de 3 luni care se ameliorează cu efortul şi nu dispare în repaus
    b. Limitarea mişcării coloanei lombare în plan sagital şi frontal
    c. Limitarea expansiunii cutiei toracice faţă de valorile normale corectate
  2. Radiologice
    Sacroiliită > gradul 2, bilaterală sau sacroiliită unilaterală gradul 3-4
B. Diagnostic
  1. Spondilită anchilozantă definită dacă criteriul radiologic se asociază cu cel puţin un criteriu clinic
  2. Spondilită anchilozantă probabilă:
    a. Sunt prezente trei criterii clinice
    b. Criteriul este prezent fără nici un semn sau simptom inclus în criteriile clinice

Hiperostoza scheletală difuză sau spondiloza hiperostozantă este o suferinţă neinflamatoare care apare frecvent după vârsta de 50 de ani asociată în general dezechilibrelor metabolice. Calcificările ligamentului longitudinal anterior la nivelul a cel puţin patru vertebre şi hiperostoză vertebrală cu punţi osoase (în general mai grosolane decât cele formate prin unirea sindesmofitelor) determină o limitare marcată a mişcărilor în segmentele afectate similară cu cea întâlnită în spondilita anchilozantă. Expansiunea cutiei toracice este însă normală, articulaţiile costovertebrale nefiind lezate. De asemenea, grupa de vârstă afectată, absenţa afectărilor articulaţiilor sacroiliace, interapofizare şi absenţa HLA B27 va permite diferenţierea între spondilita anchilozantă şi hiperostoza scheletală.

Durerile lombare nocturne şi persistente impun excluderea **neoplaziilor, discitelor şi sacroiliitei septice sau a bolii Paget.**

Modificările radiologice de la nivelul articulaţiei sacroiliace trebuie diferenţiate de cele din **iliita condensantă.** Boala este mai frecventă la femeile tinere, osteoscleroza fiind limitată la aripa iliacă. Diagnosticul diferenţial al spondilitei anchilozante include şi pe cel al celorlalte spondiloartrite.

Evoluţie

Boala are o evoluţie îndelungată cu exacerbări şi remisiuni spontane sau terapeutice. Rar evoluţia este gravă şi progresivă spre anchiloză. Debutul precoce al bolii este asociat cu un grad mai mare de severitate, formele juvenile (adolescenţă) fiind marcate de afectarea articulaţiilor periferice, iar 15% dintre bolnavii cu spondilită debutată la vârsta de 15-16 ani vor necesita în următorii 15 ani proteză de şold. Prezenţa manifestărilor extraarticulare ca irita acută recurentă, lipsa de răspuns la tratament sau pierderea succesivă a răspunsului la biologic, secţiunile medulare post fracturi vertebrale sau amiloidoza secundară întunecă prognosticul bolii.

Factorii de prognostic negativ sunt reprezentaţi de afectarea coxofemurală, irită, creşterea VSH, răspunsul slab la AINS, oligoartrită, dactilită şi debutul juvenil al bolii.

Monitorizarea şi evaluarea bolii

Monitorizarea activităţii şi răspunsului terapeutic la pacienţii cu SA se realizează cu ajutorul următoarelor scoruri: BASDAI, BASFI, ASDAS[19].

Scorul BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) cuantifică activitatea bolii; este un chestionar standard ce cuprinde 6 întrebări care evaluează 5 elemente clinice şi însumează rezultatele apreciate utilizând o scală analogă vizuală notată de la 0 la 10). Elementele clinice evaluate pe parcursul ultimei săptămâni sunt:

1. Fatigabilitatea;
2. Durerea la nivelul coloanei vertebrale şi şoldului;
3. Durerea şi tumefacţia altor articulaţii în afara coloanei vertebrale;
4. Nivelul de disconfort la atingerea zonelor dureroase;
5. Redoarea matinală – evaluarea intensităţii;
6. Redoarea matinală – evaluarea duratei.

Calcularea scorului BASDAI reprezintă suma primelor 4 întrebări plus media intrebărilor 5 şi 6, totul împărţit la 5. Un scor BASDAI peste 4 presupune boală activă[20].

Tratament

Terapia vizează calmarea durerii, reducerea inflamaţiei, menţinerea mobilităţii coloanei vertebrale şi prevenirea anchilozei[21].

Pentru menţinerea mobilităţii coloanei se recomandă gimnastică medicală (kinetoterapie, fiind deja dezvoltate programe speciale care stimulează menţinerea mobilităţii articulare), hidroterapie şi practicarea unor sporturi ca înotul. Pacientul trebuie sfătuit să doarmă pe pat tare, fără pernă pentru a evita anchiloza coloanei vertebrale în anteflexie.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, administrate zilnic, reprezintă prima treaptă de tratament a pacientului spondilitic. Ele scad inflamaţia şi implicit durerea şi contractura paravertebrală. Răspunsul bun al durerii la AINS este considerată o caracteristică importantă a spondiloartritelor. Se pot folosi atât AINS clasice cât şi coxibi. De obicei se utilizează doza maximă recomandată pentru antiinflamatorul respectiv, ultima administrare fiind seara cât mai târziu. Utilizarea continuă a AINS pare a avea efect benefic asupra progresiei radiografice, dar efectele adverse pot limita uneori folosirea lor pe termen lung.

Glucocorticoizii administraţi oral au o eficacitate scăzută atât în spondilită, cât şi în celelalte spondiloartrite. Administrarea parenterală pare uşor mai eficientă însă nu este recomandată pe termen lung datorită efectelor adverse şi faptului că nu are efect modificator de boală. Cortizonicele pot fi însă utilizate cu succes în administrare locală, intraarticular în artritele periferice, intralezional în entesite, sau în caz de irită acută.

În cazurile severe de spondilită/spondiloartrite cu manifestări periferice se poate recurge la terapia de linia II a cu sulfasalazină 2-3 g/zi sau metotrexat 7,5-15 mg/săptămână.

Terapia biologică anti-TNF-α a schimbat prognosticul pacienţilor cu spondilită anchilozantă. Agenţii anti-TNF-α utilizaţi sunt: anticorpi monoclonali anti-TNF-α (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) şi receptorul solubil de TNF-α (etanercept)[21, 22].

• Infliximabul este un anticorp monoclonal chimeric (o moleculă combinată în care există o porţiune de origine murinică şi o porţiune de origine umană) de tip IgG1, care se leagă de TNF-α şi îi blochează activitatea. Doza uzuală este de 5 mg/kgc administrată în perfuzii intravenoase în săptămâna 0, 2, 6 şi ulterior la 8 săptămâni.

• Adalimumabul este un Ac monoclonal anti-TNF-α complet uman care se administrează subcutanat, în doză de 40 mg la 2 săptămâni.

• Certolizumabul este un Ac monoclonal anti-TNF-α de origine umană, format doar din fragmentul Fab al moleculei de Ig, care este pegilat (învelit în polietilenglicol) şi se administrează subcutanat în doză de 200 mg la 2 săptămâni.

• Golimumabul este un Ac monoclonal anti-TNF-α de origine umană care se administrează subcutanat, în doză de 50 mg o dată pe lună.

• Etanerceptul este o proteină de fuziune formată prin combinarea a două lanţuri identice de receptori recombinaţi de TNF-α (p75- tip II) cu fragmentul Fc al IgG1 umană, care se administrează subcutanat în doză de 50 mg pe săptămână.

În SA agenţii anti-TNF se folosesc în monoterapie şi au eficacitate dovedită asupra procesului inflamator, motiv pentru care au fost incluşi în ghidurile de tratament ca treapta a doua, atunci când nu se reuşeşte controlul eficient al activităţii bolii cu două AINS folosite la doză maximă mai mult de 4 săptămâni consecutiv fiecare[23]. Aşa cum au dovedit-o însă mai multe studii ce au folosit monitorizarea IRM, nu influenţează însă progresia radiologică[24]. Folosirea precoce a acestora în formele de SpA axială nonradiografică, înaintea apariţiei eroziunilor osoase, poate preveni apariţia acestora şi osteoproliferarea.

Agenţii biologici trebuie atent monitorizaţi pentru prevenirea principalelor efecte adverse reprezentate de:

• creşterea riscului de infecţii: înaintea iniţierii tratamentului cu un agent anti-TNF-α este obligatoriu un screening riguros al infecţiei tuberculoase, inclusiv al tuberculozei latente;

• posibil risc de a dezvolta neoplazii, TNF (tumor necrosis factor) având rol în apărarea anti-neoplazică;

• risc de agravare a insuficienţei cardiace, tratamentul este contraindicat pacienţilor cu insuficienţă cardiacă stadiile III sau IV;

• risc reacţii alergice severe;

• risc de boală demielinizantă;

• risc de apariţie a anticorpilor anti-ADNds şi chiar sindrom lupus-like;

• risc de inducere a imunogenicităţii, cu apariţia de Ac împotriva agentului biologic urmată de scăderea sau pierderea eficacităţii acestuia sau efecte adverse în special de tip alergic[25].

Factori predictivi ai răspunsului clinic major (BASDAI 50) sunt reprezentaţi de durata scurtă a bolii, afectarea funcţională medie (BASFI), vârsta tânără, valori crescute ale CRP şi VSH, valori crescute ale BASDAI, HLA-B27, prezenţa inflamaţiei spinale (IRM)[23]. În formele invalidante se recomandă tratament ortopedic chirurgical (osteotomii, artroplastii).

Bibliografie selectivă

1. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R., Akkoc N., Brandt J., Chou C.T., Dougados M., Huang F., Gu J., Kirazli Y., Van den Bosch F., Olivieri I., Roussou E., Scarpato S., Sørensen I.J., Valle-Oñate R., Weber U., Wei J., Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25.

2. Van der Linden S.M.-Ankylozing Spondylitis. In: Kelley, Harris, Ruddy, Sledge: Textbook of Rheumatology. 6 Ed. W.B.Saunders Company 2001; p:1039.

3. Khan M.A. HLA-B27 and its subtypes in world populations. Curr. Opin. Rheumatol. 7, 263–269 (1995).
4. Johnsen K., Gran J.T., Dale, K. & Husby G. The prevalence of AS among Norwegian Samis (Lapps). J. Rheumatol. 19, 1591–1594 (1992).
5. Ahmadi K., Wilson C. Antibodies to Klebsiella pneumoniae lipopolizaccharide in patients with ankylosing spondylitis. Br J Rheumatol 1998;37:1330
6. Gonzales S., Martinez-Bora J. Immunogenetics. HLA B27 and spondylarthropathies. Curr Opin Rheumatol 1999;11:257-264.
7. Gouveia, Enéias Bezerra; Elmann, Dório; Morales, Maira Saad de Ávila. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, v. 52, n. 5, p. 749-756, Oct. 2012.
8. Kahn M.A. Ankylosing spondylitis. In: Primer on Rheumatic Diseases. 11th Ed Atlanta, Arthritis Foundation 1997; p.189-195.
9. Burgos V.R., Petty R.E. Juvenile ankylosing spondylitis. Rheum Dis Clin N Am 18:123 -142,1992.
10. Dougados M., Braun J., Vargas R.B., Gossec L., Maksymowych W., Sieper J., van der Heijde D. ASAS recommendations for variables to be collected in clinical trials/epidemiological studies of spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2012 Jun;71(6):1103-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201038. Epub 2012 Jan 30. PubMed PMID: 22294624.
11. Palazzi C., D' Angelo S., Lubrano E., Olivieri I. Aortic involvement in ankylosing spondylitis. 2008 May-Jun;26(3 Suppl 49):S131-4.
12. Ball G.V. Ankylosing spondylitis. In: McCarty (ed.): Arthritis and allied conditions. 11th Ed. Lea & Febiger 1989; p.934.
13. Westerveld L.A., Verlaan J.J., Oner F.C. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders Jacobs W.B., Fehlings M.G. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management, and avoidance. Neurosurgical Focus. 2008;24: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. European Spine Journal. 2009;18(2):145–156.
14. Caron T., Bransford R., Nguyen Q., Agel J., Chapman J., Bellabarba C. Spine fractures in patients with ankylosing spinal disorders. Spine. 2010;35(11):E458–E464.
15. Jacobs W.B., Fehlings M.G. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management, and avoidance. Neurosurgical Focus. 2008;24: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. European Spine Journal. 2009;18(2):145–156.
16. R Lee S.H., Lee E.J., Chung S.W. et al, Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF-a blocker. Rheumatol Int. 2013.
17. Sengupta R., Stone A.M. The assessment of ankylosing spondylitis in clinical practice Nature Clinical Practice Rheumatology 2007, 3, 496-503 doi:10.1038/ncprheum0591.
18. Rudwaleit M., Listing J., Brandt J., Braun J., Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2004;63(6):665.
19. Machado P., Landewé R., Lie E., Kvien T.K., Braun J., Baker D., van der Heijde D., For the Assessment of Spondyloarthritis International Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): Defining cut off levels for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis 2011:70:47-53 doi: 10.1136/ard.2010.138594.
20. Ionescu R., Spondilita anchilozantă în Esentialul de Reumatologie, Editura Amaltea, 2007.
21. Călin A. Ankylosing spondylitis. In: Katz(ed): Diagnostic and management of rheumatic diseases. 2nd Ed. Lippincott 1990; p.423.
22. Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. Arthritis Res Ther. 2009;11(1):208.
23. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X. et al, 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027. PubMed PMID: 21540199; PubMed Central PMCID: PMC3086052.
24. Baraliakos X., Haibel H., Listing J., Sieper J., Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2014;73(4):710.
25. Matucci A., Petroni I. et al, Immunogenicity of Biological Agents: Basic Knowledge and Clinical Implications, International Trends in Immunity, vol 2, No1, 2014, ISSN 2326-3121.

34.3. ARTRITA PSORIAZICĂ

Paulina Ciurea

Artrita psoriazică (APS) este o afecţiune inflamatorie articulară asociată psoriazisului cutanat caracterizată atât de afectarea sediilor articulare, cât şi a structurilor adiacente, precum: tendoane, ligamente ce determină entezita sau dactilita cu apariţia dactilitei, entezitei sau tenosinovitei[1].

Epidemiologie

APS afectează subiecţii de sexe diferite în proporţie echivalentă, cu o incidenţă de 6/100.000/an şi o prevalenţă de 1-2/1000 fără uniformizarea acestor date pentru populaţia generală. Deşi poate surveni la orice vârstă, APS înregistrează un maxim în intervalul: 30-50 de ani[2].

Psoriazisul afectează în medie 2% din populaţia generală, cu variaţii induse de apartenenţa geografică, fără a avea o predilecţie în ceea ce priveşte asocierea cu sexul, însă grevat de o predispoziţie genetică[3]. Dintre pacienţii cu diagnostic cert de psoriazis cutanat se admite că între 7 şi 42% vor dezvolta artrită psoriazică.

Debutul simptomatologiei APS variază astfel încât, în majoritatea cazurilor afectarea cutanată precedă instalarea fenomenelor artritice, însă aceasta nu reprezintă o condiţie generală. Unii pacienţi pot dezvolta ambele afecţiuni simultan, iar în mai puţine cazuri afectarea articulară precedă debutul manifestărilor cutanate[4].

Etiologie

Deşi nu există încă un set de factori direct incriminaţi se admite în determinismul artritei psoriazice implicarea factorilor genetici, de mediu şi a celor imunologici.

1. **Factorii genetici** intervin în declanşarea APS – afirmaţie susţinută de faptul că aproape jumătate dintre pacienţii cu psoriazis sau APS prezintă istoric familial, astfel încât APS devine un diagnostic de 55 de ori mai probabil la rudele de gradul I ale celor deja diagnosticaţi[5]. În plus s-a observat şi o concordanţă mai mare în ceea ce priveşte dezvoltarea psoriazisului cutanat la gemenii monozigoţi comparativ cu cei dizigoţi incluşi în studii.

În cadrul complexului major de histocompatibilitate a fost identificat un număr extins de asocieri pozitive dintre care valoarea predictivă cea mai înaltă în ceea ce priveşte diagnosticul de APS la pacienţii cu psoriazis subiacent o deţine asocierea cu HLA-B27 şi în proporţie similară cu HLA-B7[6]. Din alt punct de vedere, frecvenţa fenotipului HLA-B27 în APS nu este comparabilă cu cea înregistrată pentru spondilita anchilozantă astfel încât un număr considerabil de pacienţi cu psoriazis şi spondilartrită concomitentă nu prezintă HLA-B27[7], iar un număr crescut de pacienţi cu APS şi HLA-B27 prezent nu asociază manifestări axiale.

Un procent semnificativ de pacienţi cu APS prezintă în comparaţie cu populaţia generală anumite asocieri cu un subtip al HLA (antigenul leucocitic uman), respectiv: HLA-B13, HLA-B17, HLA-B57 şi HLA-Cw*0602. Anumite rapoarte ştiinţifice redau o asociere cu HLA-DR4 – un antigen descris pentru poliartrita reumatoidă (PR), însă acest

aspect a fost confirmat strict pentru APS cu afectare poliarticulară şi corelat cu progresie radiologică nefavorabilă[8, 9].

Gena PSORS1 (HLA-Cw*0602) reprezintă regiunea cu susceptibilitate maximă pentru psoriazis cutanat sever, cu menţiunea descrierii unei noi alele de risc independent în dezvoltarea APS, respectiv - TNF*-857T (genă care accelerează transcripţia TNF)[10].

Nu se cunoaşte încă mecanismul exact al implicării antigenelor HLA în APS, acestea dobândind un rol patogenic major prin intervenţie în prezentarea antigenică. A fost de asemenea sugerat rolul anumitor gene ce codifică imunoglobulinele.

2. Factori imunologici

Mecanismele imunologice intervin în etiologia APS prin iniţierea procesului inflamator la nivelul plăcii psoriazice şi la nivelul sinoviei care de cele mai multe ori nu poate fi diferenţiată de cea din PR. În evoluţia APS au fost descrise o serie de anomalii imunologice, reprezentate de titruri ridicate ale anticorpilor anti-nucleari sau ale imunoglobulinelor cantităţi crescute de IL-1β (11,12), IL-6 şi factorilor de creştere plachetari, molecule secretate de fibroblaştii de la nivel tegumentar şi sinovial, capabili de un ritm proliferativ intens. Tipul de citokine pro-inflamatorii prezente în fluidul şi ţesutul sinovial este similar cu cel din PR, însă cu producţie crescută de TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-10, interferon-γ şi diminuată de IL-4,-5 ceea ce îi conferă unicitate APS faţă de PR[13].

În cazul pacienţilor cu psoriazis este incriminat ca primă etapă declanşatoare apariţia în mediul cutanat (epiderm sau derm) a unor antigene care ulterior sunt preluate prin fagocitoză de către celulele Langerhans. După preluare, antigenele sunt descompuse incomplet, fiind izolaţi epitopii, care sunt ulterior prezentaţi limfocitelor T prin exprimarea la nivel membranar în asociere cu molecule HLA[14].

Epitopii astfel prezentaţi sunt identificaţi de către limfocitele T, profund implicate în procesele etiologice din structurile tisulare afectate în APS. Limfocitele T din fluidul sinovial sunt majoritar CD8+ – spre deosebire de cele sinoviale – preponderent CD4+, demonstrându-se că acestea odată activate, alături de alte populaţii mononucleare de tip pro-inflamator, produc un profil citokinic inductor al proliferării şi activării fibroblaştilor sinoviali şi epidermali[15, 16, 17].

3. Factori de mediu

Cel mai incriminat agent infecţios a fost streptococul β hemolitic de tip A. Este documentat rolul proteinei M aparţinând streptococului β hemolitic de tip A, serotip 6[18], care se comportă particular datorită similitudinii structurale cu keratina cutanată[19]. Datorită mimetismului molecular, aceste superantigene recrutează direct limfocitele T cross-reactive, pe care le stimulează prin legarea de TCR – situsul Vβ2, rezultând expansiunea oligoclonală a limfocitelor T –TCR Vβ2 pozitive.

Există şi o relaţie patogenică între infecţia cu virusul imunodeficienţei umane, psoriazis şi artrita psoriazică. Deşi prevalenţa psoriazisului la persoanele seropozitive este identică cu cea din populaţia generală, formele extinse artritogenice sunt mai frecvente, iar leziunile cutanate severe se înregistrează în evoluţia bolnavilor cu psoriazis după infectare HIV[20].

În patogenia bolii sunt implicaţi şi alţi factori exogeni, precum cei lezionali[21] – traumatici articulari (fenomen Koebner profund) sau inflamatori. Aceştia declanşează

eliberarea mastocitară de activatori kinazici ai precursorului IL-1 din keratinocite şi fibroblaştii tegumentari[16].

Manifestări clinice (semne, simptome)

Manifestările clinice sunt reprezentate de afectările articulare - periferice, axiale - şi extraarticulare, în principal cutanate. Sunt acceptate *cinci tipuri de afectare articulară* psoriazică:

Oligoartrita asimetrică este caracterizată de afectarea articulaţiilor interfalangiene proximale şi distale ale mâinilor şi picioarelor, care împreună cu tenosinovita flexorilor realizează aspectul clinic de *„deget în cârnat"* sau *dactilita asimetrică.*

Pot fi afectate articulaţiile metacarpofalangiene şi metatarsofalangiene, dar şi articulaţiile genunchilor, tibiotarsiene, radiocarpiene. Se asociază manifestări de entezită cum sunt bursita achiliană şi tenosinovita plantară ce explică talalgiile. Particularitatea acestei forme clinice este *asimetria artritelor*, fără ca leziunile tegumentare sau unghiale concomitente să fie obligatorii, generând astfel dificultăţi de diagnostic la debut[22].

Poliartrita psoriazică este cea mai frecventă manifestare de debut, are similitudini cu afectarea reumatoidă clasică, cum sunt simetria şi predilecţia pentru interesarea articulaţiilor mici. Câteva elemente particularizează această formă şi anume:

- *afectarea interfalangiană distală şi radiocubitocarpiană*, cu tendinţă spre anchiloză în poziţii vicioase ale mâinii – *„gheară"*, *„padelă"*, fără implicarea articulaţiilor mari;
- *posibilitatea conversiei evolutive* – din poliartrita simetrică în oligoartrită asimetrică şi invers în 47% din cazuri – un debut iniţial oligoarticular asimetric poate finaliza ca poliartrită simetrică şi invers, în formele poliarticulare, evoluţia ulterioară se limitează la doar câteva articulaţii;
- *limitarea evoluţiei ulterioare* la doar câteva articulaţii[23].

Artrita interfalangiană distală se asociază cu leziuni psoriazice ale unghiilor se poate adăuga în timp şi afectarea articulaţiilor IFP, realizând împreună cu tenosinovita tabloul caracteristic al dactilitei; interesarea entezitică particularizează această formă clinică[24].

Artrita mutilantă – rară ca manifestare de debut, este forma extensiv-osteolitică a falangelor – de obicei distale, a metacarpienelor şi metatarsienelor, se asociază deseori psoriazisului cutanat extins şi formei axiale a spondilitei[25].

Spondiloartropatia – asociază sacroiliita şi afectarea coloanei vertebrale cu artrita periferică de tip oligoarticular. Sacroiliita este inaugurală la 16-27% din cazuri. Particular, sacroiliita este unilaterală, afectarea bilaterală fiind deseori echivocă, discontinuă. Interesarea segmentelor lombar, dorsal şi cervical – documentată imagistic la 70% din pacienţi este simptomatică ca durere de tip inflamator, redoare şi deficit funcţional în doar 40% din cazuri. Această formă justifică încadrarea entităţii în grupul spondiloartropatiilor. Are o evoluţie nefavorabilă, predilect la sexul masculin[26].

Manifestări extraarticulare

Leziunile cutanate psoriazice individualizează artrita psoriazică. Leziunea cutanată specifică este *placardul eritemato-scuamos*, de mărimi variabile, cu margini nete, acoperit de scuame argintii detaşabile ce lasă sângerând tegumentul subiacent. Locali-

zarea predilectă este în zonele de extensie articulară – coate, genunchi – scalp, retroauricular, ombilical, presacrat şi fesier, perineal, periunghial şi unghial[27].

Afectarea unghială poate fi singulară, neacompaniată de leziuni cutanate, constând în mici depresiuni (unghii *„înţepate cu acul"*), striuri, neregularităţi ale reliefului, onicoliză. Leziunile unghiilor sunt regăsite la 90% din pacienţii cu artrită psoriazică şi la doar 41% din cei cu psoriazis cutanat fără afectare articulară.

Indiferent de tipul afectării cutanate sau/şi unghiale, asocierea cu determinările articulare axiale şi periferice este înalt sugestivă pentru diagnosticul pozitiv.

Afectarea oculară este una dintre cele mai frecvente manifestări extraarticulare. *Conjunctivita* cu evoluţie favorabilă afectează până la 20% din pacienţi. *Irita* este mai frecventă la sexul masculin şi este asociată sacroiliitei şi fenotipului HLA-B27, cu evoluţie recurentă. *Episclerita* este rar obiectivată, iar *keratoconjunctivita sicca* apare de obicei în contextul unui sindrom Sjögren secundar.

Afectarea cardiacă este rară, constă în *aortită şi insuficienţă aortică*, cu apariţie tardivă în evoluţie.

Manifestări rare pot fi: fibroza pulmonară a lobilor superiori, nefropatia cu depozite de IgA, amiloidoza renală, miopatia sau policondrita recidivantă[28].

Explorări paraclinice

Nu există **teste biologice** specifice, dar investigaţiile de laborator pot decela modificări cum sunt:

- *VSH accelerată* la 40-60% din cazuri, mai frecvent în forma poliarticulară; poate fi corelată cu severitatea afectării cutanate;
- *γ globuline crescute*;
- *niveluri înalte ale imunoglobulinelor IgA*;
- *complexe imune circulante crescute;*
- absenţa *factorul reumatoid* şi a *anticorpilor antinucleari*[29];
- creşteri ale *acidului uric seric* la 10-20% din pacienţi, explicabil prin exacerbarea catabolismului nucleoproteinelor; *examenul lichidului sinovial* – prezintă celularitate bogată, prevalent polimorfonucleare neutrofile, niveluri crescute ale complementului.

Nivelul seric al *amiloidului seric A* este considerat drept cel mai sensibil reactant al fazei acute[30].

Explorări imagistice

Examenul radiologic identifică elemente caracteristice artritei psoriazice şi importante pentru diagnosticul diferenţial:

- interesarea articulaţiilor interfalangiene distale;
- distribuţia asimetrică, absenţa osteoporozei juxtaarticulare;
- eroziuni osoase marginale extinse şi neoformare osoasă;
- resorbţia falangelor distale (în artrita mutilantă);
- aspectul telescopat al degetelor;
- tendinţă la anchiloză;
- etalare „în cupă" a extremităţilor proximale falangiene, realizând aspectul tipic de *„toc în călimară"*;
- *osteoliză* – predilect a metatarsienelor.

Pot fi interesate şi articulaţiile sternoclaviculare, manubriosternale, temporomandibulare.

Reacţia periostală este un aspect caracteristic entezopatiei din artrita psoriazică. În unele cazuri se pot evidenţia proliferări osoase de tipul osteofitozei subperiostale la nivel calcanean[31].

Pentru cuantificarea modificărilor radiologice se folosesc mai multe scoruri, cel mai utilizat în clinică fiind scorul Sharp – Van der Heijde modificat[32]. Acesta a fost conceput pentru a monitoriza evoluţia radiologică a modificărilor articulare în poliartrita reumatoidă. În cazul artritei psoriazice, metoda este modificată şi adaptată. Sunt evaluate *eroziunile*, *îngustarea spaţiului articular*, *subluxaţiile*, *anchiloza*, *osteoliza* şi aspectul de *„toc în călimară"*. Alături de articulaţiile evaluate în poliartrita reumatoidă, se adaugă articulaţiile interfalangiene distale.

Afectarea axială se exprimă prin două leziuni ce pot coexista:
- *sacroiliita* – poate fi unilaterală;
- *spondilita* – cu particularităţi cum sunt:
  - sindesmofite non-marginale, mari;
  - sindesmofite paramarginale – inserate la distanţă;
  - caracter asimetric, unilateral şi grosolan al sindesmofitelor;
  - osificări paraspinale;
  - afectare cervicală inaugurală;
  - tendinţă la anchiloză vertebrală cervicală[33].

Scintigrafia osoasă

Are importanţă în diagnosticul precoce al sacroiliitei – când radiologia convenţională nu oferă date concludente. Metoda nu are impactul din spondilită anchilozantă, dată fiind expresia mai redusă a afectării sacroiliace în artrita psoriazică[34].

Tomografia computerizată

Este o metodă fiabilă care evidenţiază sacroiliita incipientă cu o sensibilitate de 50%, prin care pot fi decelate precoce şi leziuni osteolitice, osteofitice, nevizualizate radiologic, ca şi afectarea unor articulaţii cum sunt cele manubriosternale, sternoclaviculare şi temporomandibulare.

Ecografia este utilă în identificarea hipervascularizaţiei ca semn indirect al inflamaţiei, precum şi a modificărilor la nivelul ţesutului sinovial şi a articulaţiei în ansamblu. Poate obiectiva dactilita, tenosinovitele şi entezita. Entezita la nivelul tendonului lui Ahile este diagnosticată cu acurateţe mai mare prin examen ecografic decât prin examen clinic[35].

Rezonanţa magnetică

IRM are avantajul că poate detecta modificările structurale la nivelul articulaţiilor periferice, ţesutului periarticular şi structurilor axiale într-un stadiu mai precoce faţă de metoda radiologică la pacienţii cu artrită psoriazică şi poate vizualiza edemul osos[36].

Pentru cuantificarea şi monitorizarea evoluţiei leziunilor cutanate a fost standardizat scorul PASI- *Psoriasis Assessment Severity Index*, ce evaluează caracterele principale ale leziunilor cutanate în psoriazis: eritem, infiltraţie, scuame – fiecare gradată pe o scară de la 0 la 4. Deşi este folosit în mod curent, indexul prezintă anumite limite între care o sensibilitate scăzută la modificările survenite pe arii tegumentare mici[37].

Eritemul, infiltrarea şi prezenţa scuamelor se măsoară pe o scară de la 0 la 4 (absent, foarte puţin reprezentat, puţin reprezentat, moderat, sever), cu valori PASI totale între 0-72 şi scor >10 asociat cu extinderea leziunilor cutanate şi artrită deformantă.

Diagnostic pozitiv și diferențial

Diagnosticul pozitiv este susţinut pe elemente clinice şi radiologice.

Prezenţa leziunilor psoriazice cutanate şi/sau unghiale ce coexistă cu artrite inflamatorii, mutilante, dactilită şi afectarea predominantă a IFD, în absenţa factorului reumatoid, certifică diagnosticul.

În absenţa pattern-ului cutanat, diagnosticul întâmpină dificultăţi:

- *Forma poliarticulară*, cea mai frecventă formă de debut al afecţiunii, poate determina confuzie cu poliartrita reumatoidă - însă afectarea interfalangiană distală, cea radiocubitocarpiană cu tendinţă evolutivă spre anchiloză, pot fi concludente. Sunt însă identificate cazuri de poliartrită psoriazică coexistând cu poliartrita reumatoidă, situaţie în care profilul imunologic – factor reumatoid prezent – poate genera erori de interpretare.
- *Forma interfalangiană distală* poate coexista cu artroza mâinilor, cu topografie similară însă cu profil radiologic distinct.
- *Coexistenţa gutei cu artrita psoriazică* nu este surprinzătoare, dat fiind turnoverul crescut al nucleoproteinelor în psoriazis, astfel că oricărei forme clinice de artrită psoriazică i se pot suprapune episoade de artrită gutoasă, situaţie în care profilul biochimic particular şi decelarea cristalelor de urat monosodic în lichidul sinovial precizează diagnosticul complet.

Artrita psoriazică are anumite *particularităţi* care o individualizează:

- topografia afectării periferice;
- dactilita, entezopatiile;
- determinările axiale spondiloartropatice particulare;
- profil evolutiv adesea sever.

Este utilă depistarea leziunilor cutanate sau unghiale *„ascunse"*: auriculare, pe scalp, ombilical, în zona perineală. Când marca cutanată la debut este absentă, devine necesară monitorizarea în evoluţie a bolii[38].

Complicații

Evoluţia bolii este ondulantă, cu episoade de activitate şi remisiuni. În forma poliarticulară şi mai ales în cea mutilantă, potenţialul distructiv al artritei este excesiv.

Evoluţia severă se asociază cu vârsta tânără la debut, sexul feminin şi caracterul „zgomotos", acut, al afectării articulare[39].

Evoluţia este defavorabilă la sexul masculin cu spondiloartropatie, însă cu un potenţial funcţional mai bun în comparaţie cu spondilita anchilozantă.

Parametrii biologici cum sunt VSH, CRP, amiloidul A seric pot avea funcţie predictivă încă din stadiile inaugurale ale bolii.

Riscul vital este crescut, mai ales la sexul masculin, mortalitatea datorându-se afecţiunilor cardiovasculare, afecţiunilor respiratorii, tumorilor maligne, afecţiunilor iatrogene.

Se apreciază existenţa unui *prognostic rezervat* când sunt prezente simultan următoarele criterii:
- afectarea unghială;
- distrucţie articulară - obiectivată radiologic;
- VSH la valori crescute;
- necesar de doze mari terapeutice pentru controlul afecţiunii[40].

Tratament

Principalele *obiective terapeutice* sunt:
- combaterea durerii şi inflamaţiei;
- controlul procesului patogenic;
- prevenirea distrucţiei şi deformărilor articulare;
- menţinerea statusului funcţional şi prevenţia handicapului;
- controlul leziunilor cutanate[41].

Combaterea durerii se realizează prin administrarea de antialgice de tipul paracetamolului şi în cazuri refractare, tramadol sau de excepţie derivaţi opioizi.

Combaterea inflamaţiei se realizează prin administrarea de *antiinflamatoare nonsteroidiene* (AINS) *neselective* – indometacin, diclofenac, piroxicam, ketoprofen – sau *selective* (coxibi - inhibitori de COX-2 – celecoxib, etoricoxib). Unul din efectele adverse particulare ale administrării de AINS în artrita psoriazică este recrudescenţa manifestărilor cutanate de psoriazis - prin intervenţia leucotrienelor care stimulează proliferarea celulară[42].

Glucocorticoizii se utilizează ca terapie simptomatică în forme severe de boală, dată fiind posibilitatea agravării psoriazisului. Administrarea intraarticulară se face după o pregătire prealabilă a tegumentului, pentru a evita riscul infecţiei şi a puncţionării placardului psoriazic. Glucocorticoizii se mai pot administra per oral în doze mici, până la instalarea efectului terapiei remisive. O altă formă de administrare este cea topică[43].

Methotrexat – reprezintă terapia de primă intenţie în doze de 7,5–25 mg/săptămână; este eficient în tratamentul artritei şi psoriazisului cutanat, cu indicaţie în formele cu potenţial distructiv. Este necesară monitorizarea markerilor fibrozei hepatice (procolagen III) şi/sau puncţiei - biopsie hepatică la doze cumulative de 150 mg[44].

Sulfasalazina - în doze de 2–3 g/zi, pare a controla acceptabil formele periferice, cu condiţia unei toleranţe la administrare pe termen lung. Sulfasalazina e ineficace sub aspect dermatologic[45].

Ciclosporina influenţează favorabil afectarea cutanată prin interferarea sintezei IL-2 şi proliferării keratinocitare. În doze de 3–5 mg/kg poate controla progresia formelor poliarticulare de boală, cu obligativitatea supravegherii stricte a efectelor secundare prin dozări urinare de glutation-transferază sau prin nefrograme izotopice în dinamică.

În trialurile cu ciclosporină, incidenţa nefrotoxicităţii a fost de 6%, iar cea a hipertensiunii arteriale de 2% - ca efecte adverse justificând stoparea terapiei[46].

Asocieri Ciclosporină-Methotrexat au fost propuse pentru cazurile de artrită psoriazică severă, non-responsive sau cu răspuns incomplet la administrarea de Methotrexat. Schemele de asociere a celor două medicamente nu au prezentat riscuri de cumul toxic.

Alternative terapeutice

Leflunomida inhibă sinteza pirimidinică de novo prin acţiunea de inhibitor potent al enzimei mitocondriale dihidroorotat – dehidrogenaza, implicată în calea de sinteză a pirimidinelor şi este indicată în formele cu afectare periferică[48].

Antimalaricele de sinteză pot avea un efect favorabil în expresia inflamatorie articulară însă pot exacerba leziunile cutanate psoriazice.

Sărurile de aur, utilizate în formele poliarticulare pot fi eficiente, dar cu impact dermatologic nefavorabil.

Ciclofosfamida şi azatioprina sunt variante terapeutice imunosupresoare în cazurile severe, cu marcat potenţial distructiv, intens active şi non-responsive la terapia de primă intenţie cu methotrexat. Se poate recurge la asocieri de remisive cum ar fi methotrexat + sulfasalazină sau leflunomid/ciclosporina A[47].

Terapia biologică

Infliximab, anticorp monoclonal chimeric de tip IgG1 reduce infiltrarea sinovială a limfocitelor T, macrofagelor, diminuând de asemenea populaţia T din epiderm, ca şi expresia ICAM-1 şi E-selectinei în sinovie şi piele.

Infliximab se administrează în doze de 5 mg/kg, în secvenţe la săptămânile 0, 2, 6, 8, asociat cu methotrexat – 20 mg/săptămână, pentru a se evita producţia de anticorpi împotriva componentei murinice a Infliximab-ului.

S-a evidenţiat un răspuns clinic net favorabil atât asupra leziunilor cutanate, cât şi a celor articulare, demonstrat de ameliorarea indexului de activitate şi severitate a psoriazisului (PASI-Psoriasis Area and Severity Index) şi a scorului de activitate a bolii (DAS)[49].

Etanercept

Receptor solubil exogen pentru TNFα, etanercept inactivează TNFα prin legare durabilă. În doze de 50 mg pe săptămână, etanercept a determinat o sensibilă ameliorare a performanţelor articulare – îmbunătăţirea scorului DAS, precoce şi durabil[50].

Adalimumab este un anticorp monoclonal antiTNFα de provenienţă în totalitate umană. Administrat subcutanat 40 mg la 2 săptămâni şi-a dovedit eficacitatea în trialuri clinice[51].

Prevenţia distrucţiei articulare şi a handicapului

Sunt obiective terapeutice realizate simultan prin abordare patogenică precoce a artritei psoriazice, inclusiv cu agenţi biologici, completată cu *modalităţi nonfarmacologice*: kinetoterapie, fizioterapie, ergoterapie. Acestea se adaptează formei clinice şi stadiului evolutiv, după remiterea episoadelor de activitate a bolii.

Controlul leziunilor cutanate se realizează prin intervenţie patogenică comună asupra mecanismelor lezionale articulare şi cutanate, dar şi prin abordare dermatologică particulară.

Retinoizii - derivaţi de sinteză ai vitaminei A, cum sunt Etetrinat, Acitretin – administrate oral sau Tazarotene gel în administrare locală - pot produce ameliorări ale psoriazisului[52].

Fotochemoterapia, aşa-numita terapie PUVA - are efecte favorabile în psoriazis şi inconstant asupra artritelor psoriazice periferice, cu riscuri cumulative toxice şi

incidenţă crescută a cancerului de piele în terapia îndelungată. Se testează eficienţa radiaţiilor UV de tip B, în bandă îngustă, care par a reduce riscul carcinogenetic[53].

În faţa unor diversităţi de opţiuni terapeutice, se recomandă abordări terapeutice similare celei din poliartrita reumatoidă – precoce şi agresiv, cu parcurgerea etapelor de tratament obligatorii în controlul procesului patogenic, inclusiv etapa terapiei biologice[54].

Bibliografie

1. Mease P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. Curr Opin Rheumatol;25(3):287-96.
2. Reich K., Kruger K., Mossner R., Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2009;160(5):1040-7.
3. Wilson F.C., Icen M., Crowson C.S., McEvoy M.T., Gabriel S.E., Kremers H.M. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. J Rheumatol 2009;36(2):361-7.
4. Cimmino M.A. Epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. Reumatismo 2007;59, Suppl 1:19-24.
5. Korendowych E., McHugh N. Genetic factors in psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2005;7(4):306-12.
6. Alenius G.M., Friberg C., Nilsson S., Wahlstrom J., Dahlqvist S.R., Samuelsson L. Analysis of 6 genetic loci for disease susceptibility in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2004;31(11):2230-5.
7. Dalbeth N., Dockerty J.L., Williamson L. Influence of HLA-B27 on the clinical presentation of psoriatic arthritis. J Rheumatol 2003;30(11):2511; author reply 2511-2.
8. Fojtikova M., Stolfa J., Novota P., Cejkova P., Dostal C., Cerna M. HLA-Cw*06 class I region rather than MICA is associated with psoriatic arthritis in Czech population. Rheumatol Int 2009;29(11):1293-9.
9. Ho P.Y., Barton A., Worthington J., Plant D., Griffiths C.E., Young H.S. et al. Investigating the role of the HLA-Cw*06 and HLA-DRB1 genes in susceptibility to psoriatic arthritis: comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67(5):677-82.
10. Queiro R., Gonzalez S., Lopez-Larrea C., Alperi M., Sarasqueta C., Riestra J.L. et al. HLA-C locus alleles may modulate the clinical expression of psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther 2006;8(6):R185.
11. Peddle L., Butt C., Snelgrove T., Rahman P. Interleukin (IL) 1alpha, IL1beta, IL receptor antagonist, and IL10 polymorphisms in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64(7):1093-4.
12. Elkayam O., Yaron I., Shirazi I., Yaron M., Caspi D. Serum levels of IL-10, IL-6, IL-1ra, and sIL-2R in patients with psoriatic arthritis. Rheumatol Int 2000;19(3):101-5.
13. Huffmeier U., Lascorz J., Bohm B., Lohmann J., Wendler J., Mossner R. et al. Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. J Invest Dermatol 2009;129(2):355-8.
14. Fitzgerald O., Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. Arthritis Res Ther 2009;11(1):214.
15. Hohler T., Marker-Hermann E. Psoriatic arthritis: clinical aspects, genetics, and the role of T cells. Curr Opin Rheumatol 2001;13(4):273-9.
16. Nograles K.E., Brasington R.D., Bowcock A.M. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2009;5(2):83-91.
17. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2005;17(4):406-12.
18. Vasey F.B., Deitz C., Fenske N.A., Germain B.F., Espinoza L.R. Possible involvement of group A streptococci in the pathogenesis of psoriatic arthritis. J Rheumatol 1982;9(5):719-22.
19. Tey H.L., Ee HL, Tan A.S., Theng T.S., Wong S.N., Khoo SW. Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. J Dermatol;37(5):426-30.

20. Pattison E., Harrison B.J., Griffiths C.E., Silman A.J., Bruce I.N. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. Ann Rheum Dis 2008;67(5):672-6.
21. Taylor-Gjevre R.M., Nair B., Gjevre J., Leswick D. Trauma and psoriatic arthritis: is there a relationship? Can Fam Physician;58(11):e636-40.
22. Gladman D.D., Antoni C., Mease P., Clegg D.O., Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
23. Krueger G.G. Clinical features of psoriatic arthritis. Am J Manag Care 2002;8(6 Suppl):S160-170.
24. Queiro R., Torre J.C., Belzunegui J., Gonzalez C., De Dios J.R., Unanue F. et al. Clinical features and predictive factors in psoriatic arthritis-related uveitis. Semin Arthritis Rheum 2002;31(4):264-70.
25. Lopez-Montilla M.D., Gonzalez J., Martinez F.G., Fernandez-Moreno J.R., Collantes E. Clinical features of late onset psoriatic arthritis. Exp Gerontol 2002;37(2-3):441-3.
26. Lambert J.R., Wright V. Psoriatic spondylitis: a clinical and radiological description of the spine in psoriatic arthritis. Q J Med 1977;46(184):411-25.
27. McGonagle D., Conaghan P.G., Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. Arthritis Rheum 1999;42(6):1080-6.
28. Gladman D.D. Psoriatic arthritis. Dermatol Ther 2009;22(1):40-55.
29. Punzi L., Podswiadek M., Oliviero F., Lonigro A., Modesti V., Ramonda R. et al. Laboratory findings in psoriatic arthritis. Reumatismo 2007;59 Suppl 1:52-5.
30. Kane D., Stafford L., Bresnihan B., FitzGerald O. A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis--'DIP or not DIP revisited'. Rheumatology (Oxford) 2003;42(12):1469-76.
31. Cuchacovich R., Perez-Alamino R., Garcia-Valladares I., Espinoza L.R. Steps in the management of psoriatic arthritis: a guide for clinicians. Ther Adv Chronic Dis;3(6):259-69.
32. van der Heijde D., Sharp J., Wassenberg S., Gladman D.D. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. Ann Rheum Dis 2005;64 Suppl 2:ii61-4.
33. Lubrano E., Marchesoni A., Olivieri I., D'Angelo S., Spadaro A., Parsons WJ. et al. The radiological assessment of axial involvement in psoriatic arthritis: a validation study of the BASRI total and the modified SASSS scoring methods. Clin Exp Rheumatol 2009;27(6):977-80.
34. Tan A.L., McGonagle D. Psoriatic arthritis: correlation between imaging and pathology. Joint Bone Spine;77(3):206-11.
35. Kaeley G.S., D'Agostino M.A., Grassi W., Ostergaard M., Olivieri I. GRAPPA 2011: proceedings from the ultrasound imaging module. J Rheumatol;39(11):2211-3.
36. Keen H.I., Mease P.J., Bingham C.O., 3rd, Giles J.T., Kaeley G., Conaghan P.G. Systematic review of MRI, ultrasound, and scintigraphy as outcome measures for structural pathology in interventional therapeutic studies of knee arthritis: focus on responsiveness. J Rheumatol;38(1):142-54.
37. Palfreeman A.C., McNamee K.E., McCann F.E. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast. Drug Des Devel Ther;7:201-10.
38. FitzGerald O. Diagnosis: Screening for arthritis in patients with psoriasis. Nat Rev Rheumatol; 8(11):640-1.
39. Scarpa R. New insights into the concept of psoriatic disease. J Rheumatol Suppl;89:4-6.
40. Tam A., Geier K.A. Psoriatic arthritis. Orthop Nurs 2004;23(5):311-4.
41. Lubrano E., Scarpa R. Psoriatic arthritis: treatment strategies using anti-inflammatory drugs and classical DMARDs. Reumatismo;64(2):107-12.
42. Braun J. Axial spondyloarthritis: thoughts about nomenclature and treatment targets. Clin Exp Rheumatol;30(4 Suppl 73):S132-5.
43. Gossec L., Smolen J.S., Gaujoux-Viala C., Ash Z., Marzo-Ortega H., van der Heijde D. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis;71(1):4-12.
44. Mease P. Update on treatment of psoriatic arthritis. Bull NYU Hosp Jt Dis;70(3):167-71.
45. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M., Gordon K.B. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol 2009;61(3):451-85.

46. Claudepierre P., Bagot M. [Psoriatic arthritis]. Ann Dermatol Venereol 2008;135, Suppl 4:S263-8.
47. Manadan A.M., Sequeira W., Block J.A. The treatment of psoriatic arthritis. Am J Ther 2006;13(1):72-9.
48. Leflunomide: new indication. In psoriatic rheumatism: too many risks, too little efficacy. Prescrire Int 2005;14(78):123-6.
49. Cantini F., Niccoli L., Nannini C., Kaloudi O., Cassara E. Infliximab in psoriatic arthritis. J Rheumatol Suppl;89:71-3.
50. Spadaro A., Lubrano E., Ferrara N., Scarpa R. Etanercept in psoriatic arthritis. J Rheumatol Suppl;89:74-6.
51. D'Angelo S., Palazzi C., Olivieri I. Psoriatic arthritis: treatment strategies using biologic agents. Reumatismo;64(2):113-21.
52. Lehmann P. [Phototherapy in the era of biologicals]. Hautarzt;64(5):345-8.
53. Lebwohl M.G., Kircik L., Callis Duffin K., Pariser D., Hooper M., Wenkert D. et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol.
54. Weigle N., McBane S. Psoriasis. Am Fam Physician;87(9):626-33.

BCU IAŞI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

35. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Ioana Săulescu, Ruxandra Ionescu

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală cronică autoimună, caracterizată prin pierderea toleranţei la *„self"* şi apariţia autoanticorpilor responsabili de distrucţiile celulare şi tisulare. Manifestările clinice ale bolii sunt variate, iar prognosticul bolii poate fi uneori nefavorabil atunci când sunt afectate organe vitale, dar de cele mai multe ori boala este debilitantă cu scăderea dramatică a calităţii vieţii. Polimorfismul clinic al bolii îngreunează şi întârzie de cele mai multe ori diagnosticarea precoce a pacienţilor cu lupus eritematos sistemic.

Epidemiologie

Răspândirea bolii în populaţie variază mult, existând diferenţe care depind de zona geografică, rasă, sex şi vârstă[1]. Prevalenţa bolii este estimată la 15-50 cazuri la 100.000 de locuitori. Incidenţa s-a triplat în ultimii 40 de ani şi ca urmare a îmbunătăţirii metodelor diagnostice şi implicit a recunoaşterii cazurilor cu afectare uşoară. Este cunoscută predilecţia bolii pentru femeile tinere, aflate în special în grupa de vârstă 15-45 de ani, ele fiind afectate de 9 ori mai frecvent ca bărbaţii. Boala este mai des întâlnită în rândul afro-americanilor şi al celor din America Latină, aceştia dezvoltând şi forme mai severe de boală[2].

Etiopatogenie

La apariţia bolii contribuie *predispoziţia genetică*, *anomaliile hormonale* şi *factorii de mediu*. Lupusul este o afecţiune a femeii aflate în perioada fertilă a vieţii ei, cu un raport global F/B de 9/1[2, 4]. Bărbaţii cu lupus eritematos sistemic asociază hipogonadism, iar la paciente s-au descoperit nivele crescute ale metaboliţilor estrogenilor, prolactinei, precum şi o metabolizare accelerată a testosteronului.

Susceptibilitatea genetică în lupus este susţinută de numeroasele studii ce au urmărit agregarea familială şi concordanţa bolii la gemeni. Astfel, concordanţa bolii la gemenii monozigoţi este situată la aproximativ 25-50%, pe când la gemenii dizigoţi este de 5%. Mai multe gene sunt implicate în predispoziţia la boală, aparţinând sau nu de complexul major de histocompatibilitate (CMH). Pentru majoritatea bolnavilor se estimează că este necesară asocierea a cel puţin 4 gene susceptibile pentru apariţia bolii[2, 3, 4].

Deşi *factorii genetici şi hormonali* determină predispoziţia pentru boală, declanşarea bolii este adesea consecinţa *factorilor exogeni de mediu*. Agenţii infecţioşi (virali, bacterieni) pot activa răspunsul imun prin mimetism molecular, dieta poate influenţa producerea mediatorilor imuni, toxicele/medicamentele modifică răspunsul celular şi toleranţa la self, iar factorii chimici sau fizici (precum razele UV, în special UVB) induc apoptoza, inflamaţia şi generarea leziunii tisulare[1, 2]. Se poate afirma că modificările genetice conferă susceptibilitatea la apariţia LES.

Anomalii şi leziuni imune în LES

Pe terenul susceptibil vor acţiona factorii hormonali şi de mediu responsabili de hiperactivitatea limfocitelor B şi producţia crescută de anticorpi.

Hiperactivitatea limfocitului B din LES este urmarea atât a stimulării policlonale de o mare varietate de antigene rezultate din acumularea materialului apoptotic, cât şi a stimulării excesive de o serie de factori de creştere sau citokine tip IL-10 şi IL-6, rezultatul fiind creşterea numărului de celule producătoare de anticorpi, hipergamaglobulinemie, formare de complexe imune. Pe această cale intervine şi limfocitul T helper hiperactiv, aceste anomalii precedând apariţia manifestărilor clinice[1, 2].

În ceea ce priveşte *limfocitul T,* în majoritatea cazurilor există o scădere a numărului de celule circulante datorită producţiei de anticorpi antilimfocitari, dar şi prin accentuarea apoptozei. Pe lângă modificarea de număr, există o alterare a funcţiei limfocitului T, cu scăderea răspunsului acestuia la factori mitogeni şi la acţiunea IL-2. De o importanţă tot atât de mare este şi anomalia legată de expresia exagerată a moleculelor de costimulare CD40 ce favorizează cooperarea dintre limfocitul B şi Th, având ca rezultat final supraproducţia de anticorpi[1-3, 5].

Anomaliile menţionate sunt responsabile de producţia crescută de autoanticorpi. Aceştia sunt îndreptaţi împotriva structurilor proprii localizate în nucleu, citoplasmă sau suprafaţa celulară, dar şi împotriva unor molecule solubile ca IgG sau factori ai coagulării. Asocierea tipică este reprezentată de anticorpii antinucleari (AAN) prezenţi în peste 95% din cazuri.

Autoanticorpii din LES extrem de heterogeni determină distrugeri celulare atât prin reacţia imună de tip II citotoxică, cât şi prin cea de tip III prin complexe imune[1]. În leziunile induse prin complexe imune, succesiunea evenimentelor este iniţiată de apariţia autoanticorpilor specifici faţă de antigen urmată de unirea acestora, atât în circulaţie cu formarea de complexe imune circulante, cât şi extravascular cu formarea de complexe imune „in situ"[5]. Ulterior, are loc activarea complementului şi eliberarea de fracţii de complement C3a-C5a cu atragerea şi activarea celulelor mononucleare şi polimorfonucleare fagocitare, cu amplificarea suplimentară a reacţiilor inflamatorii locale, dar şi activarea plachetelor ce vor avea tendinţa la agregare şi microtrombi. Se ajunge la eliberare de substanţe vasoactive ce vor modifica suplimentar permeabilitatea vasculară. Producerea radicalilor liberi de oxigen, a enzimelor hidrolitice şi eliberarea de citokine contribuie la producerea leziunilor tisulare locale, dar şi la stimularea continuă a leucocitelor. Prin urmare, persistenţa complexelor imune va duce la leziuni tisulare, ce vor avea ca expresie clinică leziunile de vasculită, pleuro-pericardită, glomerulonefrită sau leziuni cutanate[1, 4].

Un rol major în toată această pleiadă de anomalii imune revine apoptozei. Accelerarea apoptozei în lupusul eritematos sistemic activ va determina o rată mai mare de aşa-zise „scurgeri" de antigene intracelulare ce vor activa excesiv sistemul imun şi vor participa la formarea complexelor imune. Aceste defecte ale apoptozei, ce cuprind şi un clearance scăzut al celulelor apoptotice, pot fi explicate de anomaliile cantitative şi calitative ale sistemului complementului (C1q,C2, C4) întâlnite la aceşti pacienţi. Alţi factori implicaţi în anomaliile legate de apoptoză sunt reprezentaţi de expunerea la ultraviolete sau la variate infecţii[2, 5]. Aşadar, o componentă importantă responsabilă de declanşarea bolii este reprezentată de clearence-ul deficitar al celulelor apoptotice şi al complexelor imune, persistenţa acestora contribuind atât la producerea autoanticorpilor cât şi la declanşarea răspunsului inflamator. Trebuie menţionată însă şi existenţa leziunilor tisulare non-imune, unele dintre acestea, aşa cum este aterosleroza, fiind însă iniţiate şi chiar accelerate de mecanisme efectorii imune[1-3].

În concluzie, modificările genetice conferă susceptibilitatea la apariţia bolii. Pe aceasta vor acţiona factorii hormonali şi imuni - anomaliile legate de apoptoză şi de epurare a complexelor imune, pierderea toleranţei la self, hiperreactivitatea limfocitelor B şi Th, producţia crescută de autoanticorpi. În final, anumiţi factori de mediu sunt necesari pentru precipitarea episodului acut de boală.

Manifestări clinice

Lupusul eritematos sistemic este prototipul bolilor autoimune, cu afectare multiorganică şi evoluţie ondulantă. Manifestările clinice pot fi constituţionale sau pot fi rezultatul proceselor imuninflamatorii din variate organe: tegumente şi mucoase, articulaţii, rinichi, sistem nervos, seroase, plămâni, inimă sau tract gastro-intestinal.

Semnele generale sunt nespecifice, reprezentate de febră, astenie, fatigabilitate, anorexie, scădere ponderală. Prezenţa acestor manifestări nu ajută medicul nici în stabilirea diagnosticului, nici în identificarea unei eventuale perioade de activitate ale bolii, ele putând reprezenta în egală măsură semnele unei infecţii sau prezenţa fibromialgiei[4].

Afectarea musculoscheletală este dominată de artralgii/artrite şi mialgii. Suferinţa articulară este întâlnită la aproximativ 90% dintre bolnavi. De obicei este o suferinţă poliarticulară, simetrică, cu prinderea în special a articulaţiilor mici interfalangiene proximale, metacarpofalangiene, radiocubitocarpiene, dar şi a articulaţiei genunchiului. De obicei simptomatologia dureroasă vizează părţile moi periarticulare, sinovita exsudativă fiind de regulă minimă. Există un mic procent de pacienţi ce dezvoltă sinovită impresionantă, greu de diferenţiat de cea din poliartrita reumatoidă, pentru aceştia folosindu-se termenul de RHUPUS[2]. În cursul evoluţiei bolii pot surveni deformări similare celor din poliartrita reumatoidă, datorate leziunilor capsulo-ligamentare caracteristice pentru artropatia Jaccoud. Mai puţin de 10% dintre pacienţi dezvoltă noduli periarticulari sau la nivelul tendoanelor flexorilor mâinii.

Suferinţa musculară se poate datora unui proces inflamator, însă poate fi secundară unei miopatii medicamentoase induse de corticosteroizi, antimalarice sau statine[1, 4].

Afectarea osoasă este rară, cel mai frecvent fiind vorba de osteonecroză aseptică, întâlnită la 10% dintre pacienţii urmăriţi pe perioade lungi de timp. Nu există la ora actuală un consens în ceea ce priveşte patogenia acestei suferinţe, luându-se în calcul terapia cortizonică, vasculita, sindromul antifosfolipidic, terapia citotoxică[2, 5].

Afectarea cutaneo-mucoasă este întâlnită la aproape 85% dintre pacienţi. Ea poate fi clasificată în specifică sau non-specifică lupusului. De asemenea, afectarea specifică poate fi acută, subacută sau cronică (tabelul 34.4).

O leziune cutanată specifică acută este eritemul «în fluture» prezent pe eminenţele malare şi piramida nazală, cu respectarea şanţului nazo-labial. Leziunile tegumentare sunt frecvent însoţite de fotosensibilitate, expunerea la raze UV tip B determinând rapid, în primele 30 minute o reacţie eritematoasă intensă. Leziunile subacute sunt policiclice sau inelare, iniţial eritematoase, însă devin papulo-scuamoase, dificil de diferenţiat de leziunile din psoriazis sau de lichenul plan. Ele se asociază frecvent cu prezenţa anticorpilor anti Ro şi anti La[2]. Leziunile cronice, discoide sunt însoţite de hipercheratoză şi atrofie şi lasă cicatrice.

Alopecia este un alt element întâlnit frecvent în lupus. Poate fi localizată la nivelul scalpului, dar şi la nivelul genelor şi sprâncenelor. Părul „lupic" este subţire, uscat, se rupe cu uşurinţă la mică distanţă de la emergenţă. Alopecia este reversibilă, corelân-

du-se cu activitatea bolii, dacă însoţeşte leziunile tegumentare acute sau subacute şi ireversibilă dacă este asociată leziunilor discoide cronice. Un element important este acela că alopecia poate fi legată şi de administrarea de medicamente citotoxice sau a corticosteroizilor.

Tabelul 34.4. Clasificarea leziunilor cutanate

Leziuni specifice	**Leziuni nespecifice**
Acute: Rash malar Eritem generalizat Lupus bulos	Vasculită cutanată: urticariană, leucocitoclastică, hemoragii subunghiale, eritem periunghial, noduli ai pulpei degetelor, macule pe eminenţele tenare şi hipotenare
Subacute: Lez. policiclice, anulare Lez. papuloscuamoase (psoriaziforme)	Sindrom Raynaud, eritromelalgie, sclerodactilie
Cronice: Lez. discoide, localizate Lez. discoide generalizate Paniculita (lupus profundus)	Livedo reticularis
	Alopecie
	Ulceraţii orale
	Lez. asociate: psoriazis, lichen plan, porfirie
	Calcinosis cutis

Leziunile mucoase sunt reprezentate de ulceraţii nedureroase localizate frecvent la nivelul gurii, dar şi la nivelul septului nazal, conducând la perforaţii. Nu se corelează întotdeauna cu activitatea bolii.

Afectarea seroaselor (poliserozita) este frecventă, fiind reprezentată de pleurezie, pericardită şi peritonită. Pleurezia a fost descrisă la aproape jumătate dintre pacienţii cu LES[2], manifestându-se fie doar ca durere de tip pleuritic sau ca pleurezie demonstrabilă clinic şi imagistic. Revărsatul pleural este de regulă bilateral, în cantitate mică, rar masiv, având caracter de exsudat. Se întâlneşte mai frecvent la pacienţii vârstnici sau în lupusul indus medicamentos[2, 4]. Pericardita este forma de afectare cardiacă cel mai frecvent întâlnită, asociindu-se uneori cu pleurezia. Diagnosticul este adesea dificil, pacienţii putând fi asimtomatici sau pot prezenta durere toracică anterioară cu frecătură pericardică, rar tamponadă. Revărsatul masiv trebuie diferenţiat obligatoriu de uremie sau infecţii. Pericardita constrictivă nu este o caracteristică a lupusului eritematos sistemic. Peritonita este mult mai rar întâlnită în cadrul afectării seroaselor. Aspectul clinic cuprinde dureri abdominale, anorexie, greaţă, vărsături şi chiar ascită, obligând la diferenţierea cu vasculita intestinală, pancreatita. Un număr mic de pacienţi dezvoltă ascită cronică, independent de activitatea bolii, însoţită de îngroşarea peritoneului şi dezvoltarea de aderenţe[4].

Afectarea pulmonară este reprezentată de pleurezie, pneumonita acută sau cronică, hemoragie pulmonară, embolie pulmonară sau hipertensiune. Principalele tipuri de suferinţă pulmonară în lupus şi caracteristicile acestora sunt prezentate în tabelul 34.5.

Tabelul 34.5. Tipuri de afectare pulmonară în lupus[2]

Afectare pulmonară	Caracteristici
Pleurezia	Cea mai frecventă, cu sau fără revărsat
Pneumonita acută	Febră, dispnee, tuse, hemoptizie. Dificil de diferenţiat de infecţii, embolie. Mortalitate crescută.
Pneumonita cronică (fibroza interstiţială)	Important de determinat existenţa componentei active.
Bronşiolita obliterantă cu pneumonită (BOOP)	Diagnostic dificil, uneori doar prin biopsie. Răspunde la corticoterapie.
Hemoragia alveolară/pneumonita capilară	Rară, asociată cu sindrom antifosfolipidic. Mortalitate mare.
Embolia pulmonară/infarctul pulmonar	Asociere cu sindromul antifosfolipidic
Sindrome restrictive: *"shrinking lung syndrome"*	Evoluţie îndelungată a bolii, probabil prin disfuncţia diafragmului.
Hipertensiunea pulmonară	Asociază frecvent fenomen Raynaud.
Infecţii	Datorate anomaliilor imune şi terapiei cortizonice sau imunosupresoare. Tipuri frecvente de infecţii: tuberculoza, *Pneumocystis carinii*, bacterii, virusuri, fungi.

Afectarea cardiacă este urmarea afectării celor trei tunici ale inimii şi a arterelor coronare. Deşi suferinţa miocardului nu este aşa de frecventă ca a pericardului, ea trebuie suspectată când un pacient se prezintă cu tulburare de ritm sau conducere, cardiomegalie, semne de insuficienţă cardiacă, de regulă în asociere cu alte semne de activitate a lupusului. Endocardită verucoasă, nebacteriană Libman-Sacks interesează cel mai frecvent valvele mitrale şi aortice, vegetaţiile fiind de obicei de mici dimensiuni (1-4 mm). Este dificil de diagnosticat clinic după sufluri şi suspiciunea impune explorarea ecocardiografică. Afectarea endocardului se corelează cu prezenţa anticorpilor antifosfolipide. Trebuie semnalat riscul grefelor bacteriene, cu deteriorare suplimentară a valvei, obligând astfel la profilaxie antibiotică înaintea manevrelor chirurgicale. Afectarea coronariană în lupus este în principal consecinţa aterosclerozei accelerate, reprezentând o cauză importantă de mortalitate tardivă, asociindu-se cu LES vechi, inactiv. Coronarita este rară şi se asociază de obicei cu alte elemente de activitate a bolii[1, 4].

Afectarea gastrointestinală se manifestă prin dureri abdominale difuze, greaţă, vărsături, sindrom dispeptic. Aceste manifestări clinice pot fi determinate de inflamaţia peritoneului, boala inflamatorie intestinală, arterită mezenterică, putându-se ajunge la infarct intestinal şi chiar perforaţie. Arterita mezenterică reprezintă o reală urgenţă datorită posibilei evoluţii nefavorabile, asociind ca şi factori de risc vasculită cu alte localizări sau afectarea sistemului nervos central[2]. Ascita la aceşti pacienţi poate fi explicată de inflamaţia peritoneului, dar şi de insuficienţa cardiacă congestivă, de hipoalbuminemia din sindromul nefrotic sau din suferinţa enteropatică[2]. Suferinţa pancreatică poate fi determinată de vasculită sau tromboze, dar şi de terapia cortizonică sau imunosupresoare (azathioprina). În ceea ce priveşte suferinţa hepatică, aceasta este mult mai frecventă decât s-a crezut iniţial. Este descrisă hepatomegalia prin steatoză, posibil legată

de administrarea cortizonicelor. Creşterea enzimelor serice de origine hepatică (ALT, AST) este de asemenea întâlnită în perioadele de activitate ale bolii, putând fi declanşată şi de administrarea antiinflamatoarelor nonsteroidiene. Sunt descrise asocieri cu ciroza biliară şi chiar hepatita autoimună. În aceste cazuri stabilirea cu exactitate a cauzei suferinţei hepatice poate fi făcută de biopsia hepatică şi eventual, de serologia specifică[6, 7]. Tromboza venelor suprahepatice (sindromul Budd-Chiari) este legată de existenţa anticorpilor antifosfolipide.

Afectarea sistemului reticuloendotelial. Splenomegalia este de obicei consecinţa fibrozei periarteriale şi este întâlnită în perioadele de activitate ale bolii. 40% dintre pacienţi dezvoltă limfadenopatii, de obicei la debutul bolii sau în perioadele de recădere[2]. Adenopatiile au caracter inflamator, sunt de consistenţă moale, neaderente, la nivel cervical, axilar sau inghinal.

Afectarea neuropsihiatrică reprezintă un element de gravitate al LES. Nomenclatura actuală include 19 sindroame neuropsihiatrice (tabelul 34.6), pacienţii putându-se prezenta cu mai multe tipuri de afectare în acelaşi timp, ceea ce face clasificarea lor dificilă. De asemenea, nu există întotdeauna o relaţie directă între alte elemente de activitate a bolii şi suferinţa neuropsihiatrică[9]. În patogenia acestei suferinţe par a fi implicaţi anticorpii antineuronali, antifosfolipide, limfocitotoxici, vasculită şi ateroscleroză[1].

Tabelul 34.6. Tipuri de afectare neuropsihiatrică în lupus, adaptat după: ACR Ad hoc Commitee on Neuropsyhiatric Lupus Nomenclature[8]

Sistem nervos central	**Sistem nervos periferic**
Meningita aseptică	Poliradiculonevrita demielinizantă (sdr. Guillain-Barre)
Boala cerebrovasculară	Neuropatie autonomă
Sindrom demielinizant	Mononevrita unică/multiplex
Cefalee (sindrom migrenos şi hipertensiunea craniană benignă)	Miastenia gravis
Coree	Neuropatie craniană
Mielopatie	Plexopatie
Convulsii	Polineuropatie
Stare confuzională acută	
Sindrom anxios	
Disfuncţie cognitivă	
Tulburări ale dispoziţiei	
Psihoză	

Diagnosticul este în primul rând clinic, fiind necesară excluderea sepsisului, a uremiei, a hipertensiunii severe, a reacţiilor adverse ale corticoterapiei. Examenul lichidului cefalorahidian poate arăta celularitate crescută, valori crescute ale proteinelor, scăderea fracţiei C3 a complementului, prezenţa complexelor imune. Electroencefalo-

grama este de regulă nespecifică. Rezonanţa magnetică cu substanţă de contrast este superioară tomografiei computerizate în evaluarea leziunilor acute sau cronice, însă, la ora actuală nu există o evaluare cu valoare de standard de aur pentru acest tip de suferinţe[4].

Afectarea renală este întâlnită la 40-70% dintre pacienţi şi reprezintă o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate[2]. Formarea sau depunerea complexelor imune la nivel renal determină o reacţie inflamatorie locală, cu recrutatea de leucocite şi activarea şi proliferarea celulelor renale. Elementul cheie al nefritei lupice este reprezentat de apariţia proteinuriei însoţită deseori de hematurie sau cilindrurie. Prin urmare, pentru un diagnostic precoce se impune monitorizarea constantă a sumarului şi sedimentului urinar, precum şi a creatininei. Tabelul 34.7 cuprinde principalele tipuri de afectare renală întâlnite la aceşti pacienţi conform clasificării histologice, biopsia renală fiind utilă în diagnosticul şi prognosticul acestei suferinţe.

Tabelul 34.7. Clasificarea nefritei lupice conform Societăţii Internaţionale de Nefrologie şi Societăţii de Patologie Renală (ISN/RPS), 2004

Clasa I	Nefrita mezangială minimă: glomeruli normali la microscopul optic, depozite imune mezangiale la imunofluorescenţă
Clasa II	Nefrita mezangială proliferativă: hipercelularitate mezangială la microscopul optic, depozite imune mezangiale la imunofluorescenţă
Clasa III	Nefrita proliferativă focală: afectarea <50% din glomeruli, cu sau fără suferinţă mezangială IIIA: leziuni active IIIA/C: leziuni active şi cronice IIIC: leziuni cronice, inactive, cu cicatrice
Clasa IV	Nefrita proliferativă difuză: afectare a >50% din glomeruli, de tip A, A/C, C
Clasa V	Nefrita membranoasă
Clasa VI	Nefrita scleroasă a 90% din glomeruli, fără leziuni active

Explorări paraclinice

Anomalii hematologice. Citopenia, reprezentată de anemie, leucopenie, trombocitopenie, este întâlnită frecvent la aceşti pacienţi.

Anemia este plurifactorială, putând fi legată de inflamaţia cronică, insuficienţa renală, pierderi sanguine digestive sau genitale secundare medicaţiei. Caracteristică pentru LES este anemia hemolitică (autoimună sau microangiopatică). Anemia hemolitică autoimună este întâlnită de regulă la 10% dintre pacienţi[2], este moderată, cu test Coombs pozitiv şi se corelează cu activitatea bolii.

Leucopenia este întâlnită frecvent, cu valori de obicei între 2500-4000/mm^3, adesea fiind elementul care aduce pacientul la medic. Se asociază frecvent cu boală activă. Limfocitopenia se asociază cu prezenţa anticorpilor limfocitotoxici.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Trombocitopenia este considerată un marker al severităţii bolii. Se asociază cu afectarea renală, neuropsihiatrică şi anemie hemolitică autoimună[10]. Ca şi mecanism de producere, cel mai frecvent întâlnim distrucţia prin autoanticorpi, fiind însă de menţionat şi consumul prin hemoliză microangiopatică sau prin hipersplenism.

Anomaliile coagulării sunt de obicei determinate de anticogulantul lupic. Aceste modificări se caracterizează printr-o prelungire a timpului parţial de tromboplastină ce nu se corectează la adăugarea plasmei proaspete. Anticorpii antifosfolipide stau la baza anomaliilor coagulării şi sunt evaluaţi prin prezenţa anticorpilor anticardiolipina, VDRL fals pozitiv, anomalii ce pot preceda cu mulţi ani primele manifestări ale lupusului. Aceste anomalii se pot asocia cu trombozele arteriale sau venoase, avorturi spontane, endocardită Libman-Sacks, trombocitopenie[1]. **Testele de inflamaţie** arată de regulă o creştere a vitezei de sedimentare a hematiilor, atât în perioada de activitate a bolii, dar uneori şi în afara ei datorată gamapatiei policlonale. În ceea ce priveşte proteina C reactivă, în această patologie nu există o corelaţie cu activitatea bolii sau creşterea VSH-ului. Când are valoare crescută poate semnifica o infecţie, serozită sau vasculită.

Anomaliile serologice sunt urmărite obligatoriu atât la momentul diagnosticului, cât şi în evoluţie. Anomalia imună caracteristică lupusului eritematos sistemic este producţia de autoanticorpi. La momentul prezentării iniţiale a pacientului cu suspiciunea de boală autoimună descoperirea anticorpilor antinucleari (AAN) reprezintă un element important pentru diagnostic. Ei sunt întâlniţi la aproximativ 95% dintre pacienţii cu LES[4]. Studiile recente au demonstrat apariţia anticorpilor cu mulţi ani înainte de instalarea manifestărilor clinice[11]. Trebuie însă să se ţină cont că doar prezenţa anticorpilor nu este suficientă pentru diagnosticul de boală. Într-adevăr, 2% din femeile tinere sănătoase pot prezenta AAN pozitiv[12, 13]. Tabelul 34.8 reprezintă tipuri de autoanticorpi prezenţi în LES şi câteva dintre caracteristicile lor.

Nivelul complementului hemolitic- CH50- şi al fracţiilor sale, în special C3, sunt scăzute, corelându-se cu boală activă. Există însă şi cazuri de deficite congenitale ale C2, C4. Se mai pot întâlni complexe imune circulante, factor reumatoid pozitiv.

Diagnostic pozitiv. Ţinând cont de polimorfismul tabloului clinic şi paraclinic din LES, există o încercare permanentă de uniformizare a diagnosticului pozitiv. În acest scop, au fost create criteriile de clasificare, utile mai ales în scopul cercetării şi urmăririi acestei patologii. Cel mai larg utilizate sunt criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR) publicate în 1982 şi revizuite în 1997. Dacă primele au fost validate, pentru cele din 1997 acest lucru nu s-a întâmplat, astfel încât în ultimii ani s-a lucrat la elaborarea unei clasificări noi, care să cuprindă o paletă mai largă din manifestările cutanate, neurologice, o modalitate mai accesibilă de cuantificare a proteinuriei, precum şi anomalii imunologice de tipul hipocomplementemiei sau biopsiei renale. S-a constituit astfel un grup internaţional de experţi în acest domeniu: *„The Systemic Lupus Internaţional Collaborating Clinics"* SLICC- ce au elaborat criteriile SLICC de clasificare, validate în 2012, după o muncă de cercetare de aproape 8 ani[14]. Aceste criterii sunt împărţite în criterii clinice şi imunologice. Pentru ca un pacient să fie clasificat ca având LES sunt necesare cel puţin 4 criterii simultane sau succesive, dintre care 1 criteriu clinic şi 1 criteriu imunologic sau biopsie renală sugestivă de LES în prezenţa AAN sau a Ac anti-ADN dc pozitivi.

Tabelul 34.8. Tipuri de anticorpi descrişi în LES

Autoanticorpi	Frecvenţa	Asocieri clinice	Activitatea bolii
AAN	95%	Nespecifici	Doar în scop diagnostic
Anti ADN dublu catenar (dc)	40-60%	Specifici, asociere cu nefrita	Se asociază cu activitatea bolii
Anti Sm	30%	Specifici	Nu se corelează cu activitatea bolii
Anti RNP	30-40%	Nespecifici, Raynaud, artrită, hipertensiune pulmonară	Nu se corelează cu activitatea bolii
Anti Ro, La	15-35%	Nespecifici, asociere cu manifestări cutanate, sindrom sicca, LES neonatal	Nu se corelează cu activitatea bolii
Anti proteina P ribozomală	10-20%	Specifici, psihoză, afectare SNC difuză	Nu se corelează cu activitatea bolii
Anti histone	90% din LES indus medicamentos	Nespecifici, asociere lupus indus medicamentos	Nu se corelează cu activitatea bolii, persistă 6 luni -1 an de la întreruperea medicaţiei.

Criteriile SLICC 2012 de clasificare a LES:[14]

Criterii clinice:

1. Lupus cutanat acut: rash malar, lupus bulos, rash maculopapular, necroliză toxică epidermală, fotosensibilitate în absenţa dermatomiozitei sau lupus cutanat subacut cu leziuni policiclice sau psoriaziforme ce nu lasă cicatrice, cu depigmentare postinflamatorie tranzitorie sau telangiectazii.

2. Lupus cutanat cronic: rash discoid (localizat sau generalizat), leziuni hipertrofice verucoase, paniculită, leziuni mucoase, lupus tumidus, vasculită pulpa degetelor.

3. Ulceraţii orale: la nivelul cavităţii bucale sau nazale, în absenţa altor cauze cum ar fi vasculită, boală Behçet, infecţii *(herpesvirus)*, boală inflamatorie intestinală, artrită reactivă.

4. Alopecie reversibilă: păr friabil, ce se rupe de la emergenţă, în absenţa altor cauze: medicamente, deficit de fier, alopecie androgenică, alopecia areata.

5. Sinovită cu prinderea a cel puţin 2 articulaţii, caracterizate prin tumefacţie sau lichid intraarticular sau artralgii la cel puţin 2 articulaţii cu redoare matinală peste 30 minute.

6. Serozită:

- pleurezie: revărsat pleural, frecătură pleurală cu durată de cel puţin o zi;
- durere de tip pericarditic de cel puţin o zi, revărsat pericardic, frecătură pericardică, modificări ECG sugestive în absenţa uremiei, infecţiilor, sindrom Dressler.

7. Renal:

- raportul urinar proteine/creatinină (sau proteinurie pe 24 ore) echivalentă a 500 mg proteine/24 ore;
- cilindrii hematici.

8. Neurologic:
- convulsii, psihoză, mononevrita multiplex în absenţa altor cauze;
- neuropatie periferică sau craniană în absenţa altor cauze ca vasculită, diabet zaharat, infecţii, mielită, stare confuzională acută după excluderea altor cauze ca cele toxic/metabolice, uremie, medicamente.

9. Anemia hemolitică autoimună

10. Leucopenia: <4000/mm^3 în cel puţin o determinare, în absenţa altor cauze ca hipertensiunea portală, medicamente, sindrom Felty sau

Limfopenia: <1000/mm^3 în cel puţin o determinare, după excluderea altor cauze cum ar fi corticoterapia, infecţiile.

11. Trombocitopenia: <100.000 mm^3 în cel puţin o determinare, după excluderea altor cauze: hipertensiunea portală, purpură trombotică trombocitopenică, medicamentele.

Criterii imunologice

1. AAN peste valoarea de referinţă a laboratorului,
2. AC anti-ADN dc de cel puţin 2 ori peste valoarea de referinţă a laboratorului prin metodă ELISA,
3. AC anti-Sm pozitivi,
4. AC antifosfolipide pozitivi: lupus anticoagulant prezent, titru mediu sau mare pentru Ac anticardiolipina de tip IgA, Ig M, Ig G, Ac anti-glicoproteina 1 pozitivi de tip IgA, Ig M, Ig G,
5. Hipocomplementemie: scăderea C3, C4, CH50,
6. Test Coombs pozitiv în absenţa anemiei hemolitice.

Complicaţii

Acestea pot apărea ca rezultat al bolii sau al terapiilor utilizate. Corticoterapia reprezintă încă baza tratamentului în lupusul eritematos sistemic. De aceea, nu de puţine ori, mai ales datorită utilizării îndelungate a unor doze inadecvate, asistăm la multiple complicaţii: diabet zaharat, osteoporoză, cataractă, psihoză, infecţii, sindrom Cushing, necroze aseptice, dislipidemii. Monitorizarea atentă a activităţii bolii şi utilizarea dozei minime ce controlează boala reprezintă împreună cu măsurile profilactice cunoscute (asocierea de diuretic antialdosteronic, supliment de potasiu şi vitamină D) metode eficiente de prevenire a acestor complicaţii[1, 4].

Infecţiile sunt o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate în cadrul acestei patologii. Nu de puţine ori pot reprezenta cauza apariţiei unui nou puseu de boală. Un alt element important îl reprezintă diferenţierea între boală activă sau status infecţios. Profilaxia infecţiei cu *Pneumocystis carinii* se poate face cu Biseptol sau Dapsonă[1].

Neoplaziile reprezintă la ora actuală o cauză importantă a mortalităţii în populaţia generală, iar subpopulaţia lupică nu face o excepţie. Există o asociere crescută cu limfoamele non-Hodgkin, cancerul pulmonar sau displaziile cervicale, mai ales datorită infecţiei cu *Human Papiloma Virus*[1, 4].

De departe însă, o atenţie deosebită trebuie acordată aterosclerozei precoce, accelerate. Pe lângă factorii de risc clasici ca dislipidemia, hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, fumatul, factori ce par să ţină de boala lupică în sine sunt la fel de importanţi. Printre aceştia se numără vechimea şi severitatea bolii, afectarea

renală. Studiile au arătat că femeile cu lupus eritematos sistemic asociază un risc de 50 ori mai mare de a dezvolta infarct miocardic decât femeile fără boală lupică şi că boala coronariană apare în premenopauză[4]. În prezent sunt autori care susţin că lupusul eritematos sistemic, ca şi diabetul zaharat, ar trebui privit ca factor de risc independent cu impact major în dezvoltarea infarctului de miocard[15-19].

Tratamentul este individualizat în funcţie de tabloul clinic al pacientului.

Măsurile generale vizează reducerea expunerii la raze UV (mai ales de tip B) prin folosirea regulată a cremelor cu factor de protecţie minim 30, evitarea expunerii la soare, evitarea unor medicamente ce cresc sensibilitatea pielii la UV (psoralen, tetracicline). Suplimentele de ulei de peşte şi peştele au proprietăţi antiinflamatoare, fiind recomandate în dieta pacienţilor. De asemenea, cei aflaţi pe terapie cortizonică trebuie să adopte o dietă de prevenire a diabetului şi hipertensiunii arteriale, hiposodată, hipolipemiantă, săracă în carbohidraţi. Renunţarea la fumat ameliorează fenomenul Raynaud, reduce fatigabilitatea, întâlnită la peste 90% din pacienţii cu LES[20]. De asemenea, fumatul reduce eficacitatea hidroxiclorochinei.

Tratamentul farmacologic vizează 4 aspecte:

1. afectarea cu potenţial vital (cardiopulmonar, hepatic, renal, hematologic, sistem nervos central) şi necesită corticoterapie şi imunosupresie;
2. afectarea fără risc vital (cutaneomucos, constituţional, musculoscheletal, serozitic) ce necesită terapie modificatoare de boală;
3. terapia organ specifică: terapie anticonvulsivantă etc.;
4. terapia adjuvantă: bisfosfonaţi, inhibitori de enzimă de conversie, statine etc.[20, 21]

Cheia unei terapii de succes o reprezintă stabilirea cu exactitate a organelor afectate, dar şi a gradului de boală activă existentă. Ca şi principii generale, afectarea cu potenţial vital necesită corticoterapie în doze moderate sau mari, urmate de obicei de imunosupresoare şi, mai nou, chiar de terapie biologică. Hidroxiclorochina este utilizată pentru prevenirea recăderilor. În formele fără risc vital este indicată administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene, Hidroxiclorochină şi eventual corticoterapie în doză mică[20].

Antimalaricele de sinteză sunt utilizate în LES de peste 50 de ani, fiind indicate pentru afectarea de tip cutanat, articular, iar în momentul de faţă reprezintă terapia standard utilizată pentru scăderea riscului de reactivare a bolii[4, 21, 22]. De asemenea, au efecte antiagregante plachetare, hipolipemiante, ameliorează simptomatologia de tip sicca, permit reducerea dozelor de cortizon. Cel mai utilizat preparat este hidroxiclorochina 200–400 mg/zi (5–7 mg/kg corp). Efectul se instalează după aproximativ 6-12 săptămâni, devenind maxim la 6 luni[4, 12]. Se impune monitorizare oftalmologică la fiecare 6 luni datorită riscului de leziuni retiniene ireversibile.

Dapsona 100-200 mg/zi este utilă în afectarea cutanată, mai ales de tip bulos[1].

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt indicate în formele uşoare, ce nu pun în pericol viaţa pacientului, aşa cum se întâmplă în afectarea de tip musculoscheletal, a sindromului febril, sau formelor uşoare de serozită. Din punctul de vedere al riscului cardiovascular, naproxenul pare cel mai indicat[1, 4, 21]. În ceea ce priveşte alte clase de AINS merită menţionat faptul că ibuprofenul poate induce meningită aseptică, piroxicamul creşte fotosensibilitatea, iar coxibii sunt de evitat în cazul sindromului antifosfolipidic[1, 21].

Corticosteroizii reprezintă piatra de temelie în tratamentul LES. Efectul rapid este util în controlul simptomelor, dar şi în reducerea inflamaţiei. Se administrează de obicei oral în doze mici (0,25 mg/kg corp), medii (0,5 mg/kgcorp) sau mari (1 mg/kgcorp) în funcţie de afectarea de organ. În formele severe se poate utiliza şi pulsterapia intravenoasă cu metilprednisolon 1 g/zi 3 zile consecutiv. După controlul activităţii bolii, dozele orale se scad progresiv, cu aproximativ 10% din doza săptămânală. Deşi dezideratul ar trebui să fie reprezentat de renunţarea completă la cortizon, acest lucru nu este întotdeauna posibil, pacienţii rămânând pe doze de 5–10 mg/zi prednison sau echivalente, cu riscul de a adaugă permanent noi comorbidităţi: osteoporoză, hipertensiune arterială, dislipidemie, ateroscleroză, cataractă, glaucom[1, 20].

Imunosupresoarele sunt indicate în formele severe, cu risc vital din punct de vedere al afectării de organ, permit scăderea dozelor de cortizon în formele corticodependente sau corticorezistente. Tabelul 34.9 cuprinde imunosupresoarele folosite frecvent în tratamentul LES[21].

Tabelul 34.9. Imunosupresoare utilizate în LES

Ciclofosfamida	Indicată în formele severe, cu potenţial vital: afectare renală de tip nefrită proliferativă sau membranoasă, SNC, afectare pulmonară, hematologică. Puls lunar 10-15 mg/kgcorp timp de 6 luni, apoi la 2–3 luni, pentru menţinerea răspunsului sau 500 mg intravenos la 2 săptămâni timp de 3 luni, urmat de terapie de întreţinere (azatioprină, mycophenolat mofetil). Reacţii adverse hematologice, cistita hemoragică, insuficienţa ovariană etc.
Azatioprina	Permite reducerea dozelor de cortizon, utilizat frecvent ca terapie de întreţinere după inducţia imunosupresiei cu ciclofosfamidă. Doza 1,5-2,5 mg/kgcorp/zi. Poate fi utilizat pe parcursul sarcinii, trece însă în laptele matern. Reacţii adverse hematologice, cistita hemoragică, insuficienţa ovariană etc.
Mycophenolat mofetil	Util în nefrita lupică, putând fi utilizat atât în perioada de inducţie, cât şi în cea de menţinere. Studii mici sugerează eficienţa şi în lupusul non-renal. Doza de 2-3 g/zi. Efecte adverse hematologice, gastrointestinale, risc crescut de infecţii.
Ciclosporina	Util în nefrita membranoasă. Doza de 2,5-5 mg/kg corp. Efecte adverse: nefrotoxicitate, hipertensiune arterială, hipertrofie gingivală, parestezii, dislipidemii, hiperuricemie etc.
Metotrexat	Pentru afectarea musculoscheletală sau unele forme de rash.
Leflunomide	Pentru afectarea musculoscheletală.

Plasmafereza este indicată în caz de nivele crescute de complexe imune circulante, crioglobulinemie, hipervâscozitate, alveolite hemoragice, purpură trombotică trombocitopenică[1].

Imunoglobulinele i.v. 400 mg/kg corp 5 zile consecutiv se utilizează mai ales în trombocitopeniile refractare la tratament[1].

Terapia biologică reprezintă la ora actuală o oportunitate viabilă şi în cazul pacienţilor cu LES. Astfel, în 2011 FDA a aprobat prima terapie biologică pentru aceşti pacienţi, cu belimumab, o terapie anti BLyS, ce reduce proliferarea şi diferenţierea limfocitelor B ţintind astfel un important mecanism patogenic al acestei patologii[21]. Multe alte produse biologice se află în faza studiilor clinice.

Evoluţia bolii este ondulantă, cu perioade de exacerbări şi remisiuni. În evoluţia bolii întâlnim o perioadă preclinică ce se caracterizează prin apariţia autoanticorpilor, urmată de perioada clinică şi apariţia manifestărilor bolii. În final, îşi fac loc comorbidităţile, caracterizate de infecţii, ateroscleroză, neoplazii[3]. Consecinţa permanentelor încercări de înţelegere a acestei patologii stă exprimată mai ales în îmbunătăţirea marcată a supravieţuirii. Astfel, în 1950 speranţa de viaţă la 5 ani era sub 50%, în timp ce în 2000 supravieţuirea la 5 ani a ajuns la peste 90% (Euro-lupus Cohort).

În concluzie, evaluarea pacienţilor cu LES presupune stabilirea extensiei bolii, a activităţii acesteia, a comorbidităţilor, precum şi elaborarea unor strategii de prevenire a complicaţiilor sau recăderilor.

Bibliografie selectivă

1. Ruxandra Ionescu. Lupusul eritematos sistemic. În: Ionescu R (coord.): Esentialul în reumatologie. Ed. Amalteea, Bucuresti 2006;p:348-371.
2. Bertsias G., Cervera R.., Boumpas D.T. Systemic Lupus Erhytematosus: patogenesis and clinical features. In: Eular Textbook on Rheumatic Diseases. Chapter 20. BMJ Group 2012; p:476-505.
3. Bertsias G. Therapeutic opportunities in SLE: state of the art and prospects for the new decade. Ann Rheum Dis 2010; 69:1603-1611.
4. Hochberg M.C. Rheumatology. 4th edition, Mosby Elsevier 2008.
5. Gladman D.D., Urowitz M.B. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in SLE. J Rheum 2001; 28:2226-2269.
6. Olhira H., Takiguchi J., Rai T. et al. High frequency of antiribosomal P antibody in patients with SLE associated hepatitis. Hepatol Res 2004; 28:137-139.
7. Youssef W.I. et al. Connective tissue disease and the liver. J Clin Gastroenterol 2002:; 35: 345-349.
8. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42:599-608.
9. Shimojima Y., Matsuda M., Gono T. et al. Relationship between clinical factors and neuropsychiatric manifestations in SLE. Clin Rheumatol 2005; 24:469-475.
10. Schofield R.H., Bruner G.K., Kelly J.A. et al. Trombocytopenia identifies a severe familial phenotype of SLE and reveals genetic linkages at 1q22 and 11p13. Blood 2003; 101: 992-997.
11. Crow M.K. Developments in the clinical understanding of lupus. Arthritis Research and therapy 2009; 11:245.
12. Klippel J.H. Primer on the Rheumatic Diseases. 13th edition, Springer 2007.
13. Quismorio F.P., Torralba K.D. Clinical application of serologic tests, serum protein abnormalities and other clinical tests in SLE. In: DJ Wallace, BH Hahn: Dubois'Lupus Erythematosus and related Syndromes. 8th edition, Elsevier 2012.
14. Petri M. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for SLE. Arthritis and Rheumatism 2012; 64: 2677-2686.
15. Ghosh P. Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in young South-Asian patients with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatology, 2009, 28: 1259-1265.
16. Petrovaara M., Kahonen M., Juonala M. et al. Authoimmunity and atherosclerosis: the presence of AAN is associated with decreased carotid elasticity in young women. The cardiovascular Risk in Young Finns Study. Rheumatology, 2009; 48:1553-1556.
17. Tihomir S. Endothelial apoptosis: the missing link between atherosclerosis and SLE?. Blood, 2004,103: 3608-3609.

18. Peters MJL. Eular evidence based recommendations for cardiovascular risk management in patients with Rheumatoid Arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2010, 69: 325-331.
19. Oberbeithner H. et al. Plasma sodium stiffen vascular endothelium and reduces nitric oxide release. PNAS, 2007, 41: 16281-16286.
20. Wallace D.J. Principles of therapy and local measures. In: DJ Wallace, BH Hahn: Dubois'Lupus Erythematosus and related Syndromes. 8th edition, Elsevier, 2012.
21. Wallace D.J. et al,. The mAANgement of lupus. In: DJ Wallace, BH Hahn: Dubois'Lupus Erythematosus and related Syndromes. 8th edition, Elsevier 2012.
22. Tsakonas E. et al. A long term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in Systemic Lupus Erythematosus. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. Lupus 1998; 7: 80-85.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL XII

CHIRURGIE GENERALĂ

36. APENDICITA ACUTĂ

Lazăr Fulger, Stelian Pantea

Epidemiologie

Apendicita acută este cea mai comună afecţiune în cadrul urgenţelor chirurgicale abdominale. Ea survine cel mai frecvent între 10 şi 20 de ani, cu o uşoară preponderenţă masculină de 1,4/1 la adolescenţii şi adulţii tineri[1].

Etiologie

Infecţia microbiană este principala cauză a apendicitei acute. De la nivelul foliculilor limfatici infecţia se propagă la toate straturile peretelui, iar în formele complicate depăşeşte peretele apendicelui. Cei mai frecvenţi agenţi patogeni incriminaţi în etiologia apendicitei acute provin din lumenul colic şi sunt *Escherichia coli, Streptococcus viridans, Bacteroides* şi *Pseudomonas*[2].

Sunt descrise 3 teorii care incriminează rolul unor factori favorizanţi care au rol în apariţia unei apendicite acute.

Teoria enterogenă. Factorii favorizanţi (coproliţii şi corpii străini) sunt cei care obstruează sau îngustează lumenul apendicelui (cavitatea închisă a lui Dieulafoy). Aceştia creează stază în peretele apendicelui (favorizează proliferarea microbiană) şi pot produce leziuni mecanice asupra mucoasei apendicelui, leziuni care reprezintă o poartă de intrare spre foliculii limfatici.

Teoria hematogenă. Factorii patogeni ajung la apendice pe cale sanguină de la un alt focar infecţios (apendicita acută la copii în cadrul unor boli infecţioase).

Teoria vasculară incriminează rolul ischemiei de la nivelul peretelui. Ea poate apărea în situaţia unei tromboze de arteră apendiculară sau în cazul unor cuduri ale apendicelui.

Manifestări clinice (semne, simptome)

Simptomatologie. Tabloul clinic al apendicitei acute este diferit în funcţie de sediul topografic, de stadiul evolutiv, de teren şi de vârsta bolnavului.

Forma acută tipică

- **Durerea abdominală**, semn major al apendicitei acute survine de obicei în plină sănătate sau pe fondul unui uşor disconfort digestiv. Debutul durerii poate fi brusc

BCU LIBRARY UNIVERSITY

sau insidios, dar creşte în intensitate. Foarte frecvent iniţial durerea este resimţită în epigastru sau periombilical, pentru ca apoi să se localizeze în fosa iliacă dreaptă. Este posibil ca durerea să se extindă la nivelul întregului abdomen. Durerea este continuă. După câteva ore mişcările şi mersul vor exacerba durerea. Este descrisă o poziţie antalgică cu coapsa dreaptă în flexie şi uşoară abducţie. Efortul, tusea accentuează durerea (semnul tusei).

- **Anorexia** este un semn foarte precoce dar nespecific. Ulterior bolnavul prezintă greţuri şi vărsături.

- **Tulburările de tranzit.** Constipaţia este frecventă. Diareea survine mai rar şi anume în apendicitele pelvine, în formele toxice şi la copii.

Semne generale

- **Temperatura** se menţine de obicei sub 38°C. Frisonul şi febra peste 38°C sunt caracteristice perforaţiei apendiculare.

- **Tahicardia** este proporţională cu gravitatea infecţiei şi temperatura.

Examen obiectiv

Inspecţia abdomenului decelează o diminuare a mişcărilor respiratorii la nivelul hemiabdomenului drept sau chiar un blocaj al mişcărilor peretelui în inspir. În formele avansate se constată distensia abdomenului.

Palparea oferă unul din elementele caracteristice ale apendicitei acute şi anume exacerbarea durerii la nivelul fosei iliace drepte. Palparea se face dinspre fosa iliacă stângă spre epigastru, ceea duce la o mobilizare retrogradă a gazelor care realizează o distensie dureroasă a cecului (manevra Rowsing). Iacobovici a descris în apendicită o zonă dureroasă triunghiulară delimitată medial de marginea externă a muşchiului drept, inferior de linia orizontală ce uneşte spinele iliace antero-superioare şi lateral de linia dintre ombilic şi spina iliacă antero-superioară dreaptă. Punctul Mac Burney se află în plină zonă dureroasă. Sunt descrise manevre dureroase caracteristice unor localizări ale apendicelui; durere la rotaţia internă a coapsei (semnul obturator-apendice pelvine), durere la ridicarea activă a membrului inferior drept în extensie (semnul iliopsoasului-apendice retrocecal). Extinderea procesului inflamator determină apariţia semnelor de iritaţie peritoneală. Acestea alcătuiesc triada simptomatică a lui Dieulafoy: durere, hiperestezie cutanată şi apărare musculară în fosa iliacă dreaptă.

Apărarea musculară este iniţial localizată în fosa iliacă dreaptă pentru ca în timp ea să se extindă la nivelul întregului abdomen. Instalarea apărării musculare este semn de peritonită acută. Ea se însoţeşte de diminuarea sau chiar dispariţia reflexelor cutanate în fosa iliacă dreaptă şi hemiabdomenul drept (semnul Lantz), exacerbarea durerii la decompresiunea bruscă a abdomenului după palpare (semnul Bloomberg).

Tuşeul rectal sau vaginal provoacă durere la palparea feţei laterale dreapte a rectului sau a fundului de sac vaginal drept.

Examene paraclinice. Leucocitoza în jur de 10.000/mm^3 cu neutrofile peste 75% este caracteristică. Creşterea leucocitelor peste 20.000/mm^3 este semn de perforaţie. Sedimentul urinar este normal, dar este util pentru a exclude o afecţiune renală de tipul pielonefritei.

Explorările imagistice utile sunt:
- ecografia abdominală care are o specificitate de peste 81%
- computer tomografia cu specificitate de 95%.

Clasic aceste două investigaţii decelează o mărire a diametrului antero-posterior la peste 7 mm şi o îngroşare a peretelui apendicular. Ecografia poate exclude afecţiuni din sfera ginecologică. În cazul realizării unei tomografii computerizate, aceasta poate evidenţia prezenţa lichidului intraperitoneal, flegmonul sau abcesul periapendicular. În opinia noastră în prezenţa simptomatologiei tipice pentru apendicita acută aceste explorări nu sunt necesare[3].

Laparoscopia de diagnostic trebuie luată în discuţie atunci când diagnosticul nu este clar. Oferă avantajul de a explora întreaga cavitate peritoneală şi de a efectua apendicectomia.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza elementelor clinice şi paraclinice (hemograma, ecografie abdominală, CT).

Pentru a limita numărul de apendicectomii nenecesare au fost imaginate o serie de scoruri de evaluare dintre care cea mai folosită este cea descrisă de Alvarado[4]. Acesta foloseşte criterii de evaluare clinice (simptome-durerea migratorie, anorexia, greţurile şi vărsăturile, semne - apărarea musculară în fosa iliacă dreaptă, apărarea musculară la decompresiune şi febra) şi paraclinice (leucocitoza şi creşterea neutrofilelor). Cu excepţia apărării musculare şi a leucocitozei care sunt notate cu 2 puncte, restul elementelor sunt notate cu 1 punct. Pentru un scor de până la 3 probabilitatea de a dezvolta o apendicită acută este mică, pentru un scor cuprins între 4 şi 6 probabilitatea creşte, iar pentru pacienţii cu scor de 7 şi peste probabilitatea este foarte mare[5].

Diagnosticul diferenţial

Poate include aproape toate cauzele de dureri abdominale, descrise în capitolul abdomen acut şi în special în cadrul sindromului de iritaţie peritoneală.

Diagnosticul diferenţial al unei apendicite acute poate fi sintetizat astfel[1]:

Afecţiuni chirurgicale:
- ocluzia intestinală, invaginaţia intestinală
- diverticulita Meckel, diverticulita colică
- colecistita acută
- ulcerul peptic perforat

Afecţiuni urologice:
- Colica renală, ureterală dreaptă, pielonefrita, infecţii ale tractului urinar

Afecţiuni ginecologice:
- Sarcina ectopică, ruptura foliculului ovarian sau a chistului de ovar, torsiunea ovariană. Confuzia cu aceste afecţiuni însă nu este gravă pentru că toate acestea au indicaţie de tratament chirurgical
- Salpingita/boală inflamatorie pelvină

Afecţiuni medicale:
- Gastroenterita, ileita terminală, pancreatita acută edematoasă, adenita mezenterică.

- Pneumonia, pleurezie dreaptă
- Purpura abdominală, porfiria
- Infecţioase (enterocolite, febra tifoidă, dizenteria, virozele cu manifestări digestive, zona zoster).

Complicaţii

Peritonita generalizată complicaţie gravă a apendicitei acute, apare la un interval de câteva ore până la 1-2 zile de la debutul clasic. Durerea se exacerbează brusc şi apar semnele de peritonită. Starea generală se alterează, tranzitul intestinal se opreşte, se instalează febra de tip septic şi leucocitele cresc la valori peste 15-20.000/mm^3. Bolnavul este blocat.

Peritonita acută primară apare datorită propagării infecţiei de la apendicele inflamat.

Peritonita acută secundară generalizată în doi timpi: după debutul tipic al apendicitei acute, urmează o perioadă de remisiune spontană sau ca urmare a tratamentului medical. După un interval asimptomatic de ore sau zile, simptomatologia apare generalizată.

Peritonita acută secundară generalizată în trei timpi: apare datorită fistulizării în cavitatea peritoneală a unui plastron apendicular.

Blocul apendicular (plastron apendicular) apare de obicei la 24-72 ore de la debutul crizei, datorită virulenţei mai scăzute a germenilor şi a reactivităţii imunologice bune a organismului. După tabloul iniţial clasic, în fosa iliacă dreaptă se decelează la palpare o zonă de împăstare dureroasă, nedepresibilă, tumoră inflamatorie cu contur şters, neregulat. Percuţia superficială evidenţiază submatitate, iar cea profundă sonoritate. Bolnavul prezintă semnele generale ale procesului septic cu febră şi hiperleucocitoză. Pacientul trebuie internat, ţinut sub supraveghere şi se instituie tratament medical: repaus la pat, regim alimentar hidric, reechilibrare hidroelectrolitică şi antibioterapie masivă. Local se aplică o pungă cu gheaţă. În aceste condiţii se poate obţine o remisiune a blocului apendicular cu scăderea febrei şi a leucocitozei, starea generală se ameliorează şi durerile se reduc. Tratamentul chirurgical, care constă în apendicectomie este indicat să fie realizat la 3-6 luni după răcirea completă obţinută prin tratament medicamentos.

Sub tratament medical plastronul poate să evolueze şi nefavorabil spre abces apendicular sau peritonită generalizată în doi sau trei timpi.

Abcesele pot fi periapendiculare (mai frecvente în localizările retrocecale şi mezoceliace) sau la distanţă (ex. subhepatic, subfrenic). Abcesul apendicular poate fistuliza în peritoneu (peritonita în 3 timpi) sau foarte rar într-un organ cavitar sau la piele.

Tratament

Este chirurgical, şi se poate realiza clasic sau minim invaziv (laparoscopic, SILS, NOTES).

Indiferent de calea de abord, intervenţia chirurgicală presupune evidenţierea cecului şi a bazei apendicelui, ligatura mezoului (vasele apendiculare), ligatura şi secţionarea apendicelui (în tehnica clasică bontul apendicular este înfundat la nivelul cecului).

Comparativ cu tehnica clasică, abordul laparoscopic are o serie de avantaje: rată mai mică de infecţii de plagă, durere postoperatorie redusă, spitalizare scurtă, reinte-

grare socială rapidă[6], face posibilă diagnosticarea şi rezolvarea altor tipuri de patologie (afecţiuni ginecologice, diverticul Meckel).

În cazul blocului apendicular, se recomandă spitalizarea pacientului, repaus la pat, regim hidric, pungă cu gheaţă la nivelul fosei iliace drepte şi se instituie antibioterapie. De cele mai multe ori, semnele obiective se remit. La 3-6 luni de la stingerea episodului acut se recomandă efectuarea apendicectomiei. Excepţie de la această regulă o reprezintă cazurile care evoluează spre abcedare, situaţie în care este necesară drenarea abcesului fie chirurgical, fie prin puncţie ghidată ecografic.

Bibliografie

1. Humes D.J. and Simpson J. Acute appendicitis BMJ 2006;333;530-534.
2. Gladman M.A., Knowles C.H., Gladman L.J., et al: Intra-operative culture in appendicitis: Traditional practice challenged. Ann R Coll Surg Engl 2004; 86:196-20.
3. Terasawa T., Blackmore C.C., Bent S., Kohlwes R.J. Systematic review: computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents.Ann Intern Med 2004;141:537-46.
4. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. Ann Emerg Med 1986, 15:557-564.
5. Tamanna M.Z., Eram U., Hussain A.M., Khateeb S.U., Buhary B.M. Alvarado score in diagnosis of acute appendicitis. International Journal of Basic and Applied Medical Sciences 2012; 2(1):66-70.
6. Sauerland S., Lefering R., Neugebauer E.A. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD001546.

BCU IAŞI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

37. LITIAZA BILIARĂ

37.1. LITIAZA VEZICULEI BILIARE

Traian Pătrașcu, Horia Doran

Noţiuni de anatomie

Căile biliare extra-hepatice sunt alcătuite din calea biliară principală şi aparatul diverticular. Calea biliară principală cuprinde canalul hepatic comun, format prin unirea canalului hepatic drept şi stâng în hilul hepatic şi canalul coledoc. Aparatul diverticular este format din vezicula biliară şi canalul cistic, care se deschide în calea biliară principală. Locul său de vărsare marchează limita convenţională dintre canalul hepatic comun şi coledoc.

De interes chirurgical este faptul că există o mare variabilitate anatomică a alcătuirii căilor biliare extra-hepatice, îndeosebi a modalităţii de vărsare a canalului cistic în calea biliară principală. Cunoaşterea posibilităţii existenţei acestor multiple variante anatomice impune o disecţie intra-operatorie meticuloasă, care să evite leziunile iatrogene ale căii biliare principale.

Dintre rapoartele anatomice ale veziculei biliare, amintim că fundul se proiectează pe peretele anterior al abdomenului la intersecţia marginii muşchilor drepţi abdominali cu cartilajul coastei a IX-a. Acesta este locul de elecţie pentru palparea veziculei destinse de volum sau pentru determinarea durerii la inspir profund (manevra Murphy), ca semn sugestiv pentru inflamaţia colecistului. La rândul său, corpul veziculei biliare aderă de ficat printr-un ţesut conjunctiv lax, care permite disecţia şi decolarea în colecistectomie. Faţa opusă este liberă, acoperită de peritoneul visceral, prin intermediul căruia colecistul vine în raport cu colonul transvers şi primele două porţiuni ale duodenului. Infundibulul şi colul veziculei biliare se continuă cu canalul cistic.

Canalul hepatic comun se formează în hilul hepatic şi face parte dintre elementele pediculului hepatic, împreună cu vena portă, situată posterior şi artera hepatică proprie, aflată la stânga lui.

Canalul coledoc continuă canalul hepatic comun de la joncţiunea cu canalul cistic şi se deschide în duoden, de obicei în cea de-a doua porţiune (DII). Diametrul normal al coledocului este de 7-8 mm; la pacienţii colecistectomizaţi, o dilataţie a acestuia de până la 10 mm este considerată normală. Topografic, coledocului i se descriu:

a) partea supraduodenală, aflată între foiţele omentului mic, împreună cu vena portă, situată posterior şi cu artera hepatică proprie, aflată la stânga

b) partea retroduodenală, aflată posterior de peretele duodenului I

c) partea retropancreatică, în care coledocul coboară printr-un şanţ săpat în parenchimul feţei posterioare a capului pancreasului. Acest raport explică apariţia icterului mecanic în procesele tumorale cefalo-pancreatice

d) partea intraparietală, în care coledocul ridică la nivelul mucoasei peretelui postero-medial al duodenului II o plică longitudinală, care se termină la nivelul papilei

duodenale mari, unde se deschide şi canalul pancreatic principal. Calea biliară principală şi ductul pancreatic pot conflua în exteriorul duodenului, având o porţiune comună mai lungă, în peretele duodenal, formând un canal comun scurt sau pot aborda duodenul prin două guri de vărsare complet separate.

Vascularizaţia veziculei biliare este asigurată în principal de artera cistică, care provine cel mai frecvent din ramura dreaptă a arterei hepatice proprii. La nivelul colului, ea se ramifică într-o ramură anterioară şi una posterioară.

Calea biliară principală este vascularizată printr-un plex pericoledocian, format prin anastomoza unor ramuri din arterele cistică, retroduodenală, hepatică proprie şi gastroduodenală.

Etiopatogenie

Vezicula biliară, căile biliare şi sfincterul Oddi au o acţiune coordonată de concentrare, depozitare şi reglare a fluxului biliar. Mucoasa veziculei biliare are cea mai mare capacitate de absorbţie de apă şi electroliţi pe unitatea de suprafaţă din întreg organismul, realizând o concentrare a bilei de 5-10 ori. O consecinţă cu efecte nefavorabile este însă şi modificarea solubilităţii unor componente importante ale bilei: calciul şi colesterolul. Deşi mucoasa veziculei biliare absoarbe calciul, acest proces nu este la fel de eficient ca pentru sodiu sau apă, astfel încât creşte concentraţia de calciu şi, consecutiv, scade capacitatea de emulsionare a lipidelor şi colesterolului. Pe termen lung, sunt create astfel premisele incipiente ale procesului de litogeneză[1].

Mucoasa veziculei biliare are şi proprietăţi secretorii, producând un mucus cu compoziţie glicoproteică, cu acţiune protectoare, care o izolează de acţiunea agresivă a bilei concentrate. Acest mucus conţine însă şi factori declanşatori ai precipitării şi cristalizării colesterolului - primul timp al apariţiei microcalculilor.

În mod normal, în absenţa litiazei sau a altor condiţii patologice, bila din colecist şi din căile biliare este sterilă. Prezenţa unui obstacol, litiazic sau de altă natură, favorizează colonizarea cu germeni a arborelui biliar. Cel mai frecvent, au fost izolaţi bacili Gram negativi - *Escherichia coli şi Klebsiella*, dar în ultimul timp a crescut incidenţa unor germeni mai rezistenţi, ca *Pseudomonas* sau *Enterobacter.* Relativ frecvent, au fost izolaţi şi coci Gram pozitivi aerobi, ca *Enterococcus* şi *Streptococcus viridans.*

Manifestări clinice

Anamneza urmăreşte conturarea aşa-numitului sindrom dureros şi dispeptic de tip biliar. Durerea este localizată mai frecvent în epigastru, cu iradiere în hipocondrul drept, regiunea scapulară sau umărul drept. Cel mai adesea este colicativă, dar alteori se manifestă ca o jenă dureroasă surdă, continuă, persistentă[2]. Episoadele dureroase intense, care se succed la intervale mici, debutul unei noi colici suprapunându-se peste finalul celei precedente definesc *colicile biliare sub-intrante,* care constituie un criteriu clinic de severitate.

Este importantă precizarea factorului declanşator al durerii - alimentele colecistokinetice şi a celor care o ameliorează - medicaţia antispastică şi antialgică. Dintre fenomenele însoţitoare, cel mai adesea sunt menţionate gustul amar matinal, greţurile, vărsăturile bilioase, balonările post-prandiale şi cefaleea.

Un element de mare valoare diagnostică, care trebuie întotdeauna precizat printr-o anamneză ţintită este asocierea febrei, frisoanelor şi a icterului, care constituie triada Charcot, sugestivă pentru o complicaţie obstructivă interesând calea biliară principală.

La examenul obiectiv, inspecţia urmăreşte existenţa icterului sclero-tegumentar (care se apreciază cel mai fidel la lumina naturală), a eventualelor leziuni de grataj tegumentar sau a emacierii - în icterele de natură neoplazică.

Palparea veziculei biliare destinse de volum, nedureroase constituie semnul Courvoisier-Terrier, care apare în obstrucţiile neoplazice ale căii biliare principale în aval de vărsarea canalului cistic. Local, se mai poate evidenţia semnul Murphy (durere vie la inspir profund, percepută la intersecţia drepţilor abdominali cu rebordul costal) sau semne de iritaţie peritoneală, în procesele inflamatorii septice ale veziculei biliare.

Explorări paraclinice

1) *Ecografia abdominală* constituie explorarea esenţială pentru diagnosticul litiazei veziculare. Metoda este foarte fiabilă, accesibilă, ieftină, neinvazivă şi poate fi efectuată indiferent de starea pacientului. Ecografia apreciază ecogenitatea hepatică, grosimea pereţilor colecistului, existenţa, dimensiunea şi poziţia calculilor. Aceştia au un aspect ecografic caracteristic - hiperecogen, cu con de umbră posterior (figura 37.1).

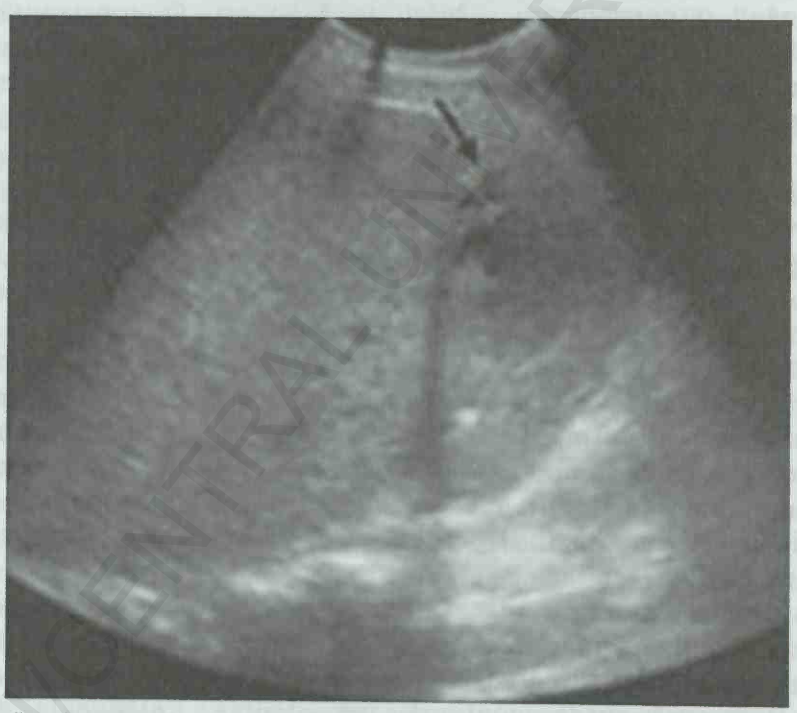


Figura 37.1. Ecografie: imagine hiperecogenă, cu con de umbră posterior (colecţia clinicii).

Informaţiile privitoare la calea biliară principală (calibru, prezenţa calculilor) sunt mai puţin precise, datorită poziţiei sale anatomice profunde.

2) *Radiografia abdominală simplă* poate evidenţia doar calculii radioopaci, care conţin carbonat de calciu şi care sunt mai puţin frecvenţi (între 10 şi 15%). Diagnosticul diferenţial cu litiaza renală dreaptă se face pe imaginea de profil: calculii veziculari se proiectează anterior de coloană, iar cei renali-posterior. Radiografia simplă poate evidenţia uneori aerobilie, care sugerează existenţa unei fistule bilio-digestive, deoarece în condiţii normale în căile biliare nu se găseşte aer.

3) *Colangiografia* constă în examinarea căilor biliare opacifiate prin prezenţa unei substanţe de contrast. Aceasta poate fi introdusă prin papila duodenală-colangiografie endoscopică retrogradă (figura 37.2) sau prin puncţie transparieto-hepatică - ghidată ecografic sau tomografic, pentru a identifica un canal biliar dilatat. Avem rezerve faţă de această ultimă metodă, datorită riscului de sângerare sau biliragie, care pot produce hemoperitoneu sau coleperitoneu.

Figura 37.2. Colangiografie endoscopică retrogradă: litiază coledociană multiplă (colecţia clinicii).

Colecistografia orală şi colangiografia intra-venoasă au mai mult interes istoric, ele nemaifiind la ora actuală utilizate în practica clinică.

O metodă de mare valoare diagnostică este *colangiografia IRM*, care realizează, cu ajutorul unui program de computer, o reconstrucţie tridimensională a arborelui biliar, având o fiabilitate remarcabilă în diagnosticul exact, topografic dar şi etiologic al obstrucţiilor căii biliare principale (figura 37.3).

4) *Scintigrafia biliară cu Techneţiu* (care se excretă în arborele biliar rapid după injectare) furnizează o evaluare anatomică şi funcţională a ficatului, căilor biliare, colecistului şi duodenului.

5) Explorările imagistice complexe *(tomografie computerizată, imagistică prin rezonanţă magnetică)* oferă informaţii precise asupra căilor biliare, în contextul examinării simultane a complexului bilio-duodeno-pancreatic[3].

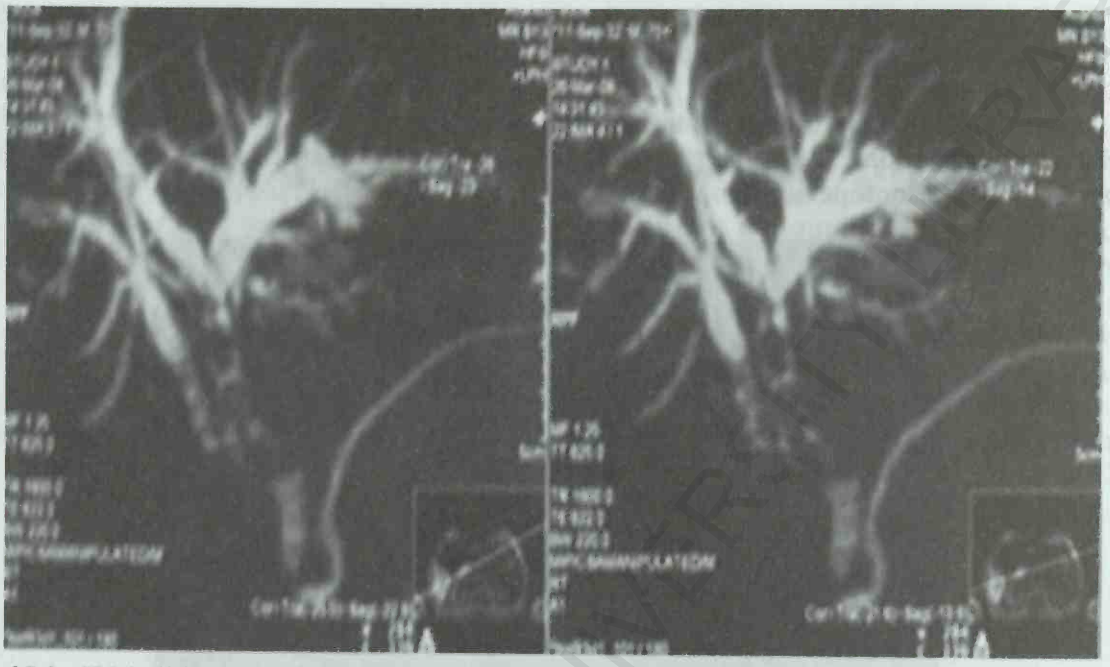


Figura 37.3. IRM: litiază coledociană multiplă (colecţia clinicii).

Litiaza veziculară

Epidemiologie

Litiaza veziculară este o afecţiune a cărei prevalenţă la sexul feminin este netă, datorită unor factori mecanici şi, mai ales, hormonali. Este favorizată de:

- condiţii generale: sexul, rasa albă, predispoziţia genetică
- factori medicamentoşi: contraceptive orale, estrogeni
- factori patologici: parazitoze digestive, diabet, ciroză, boli hematologice.

Etiopatogenie

Clasic, mecanismul incriminat este reprezentat de modificarea echilibrului celor trei elemente constitutive ale bilei: colesterolul, lecitina şi sărurile biliare. Consecinţa este trecerea bilei din starea de sol în cea de gel, cu precipitarea şi cristalizarea unor fragmente colesterinice, care constituie „nuclee de precipitare". Prin depuneri concentrice, se formează în timp microlitiaza, apoi litiaza biliară propriu-zisă. Pentru derularea acestei succesiuni, factorul patogenic esenţial este staza, care creează condiţiile necesare prin absorbţia apei, concentrarea bilei, creşterea numărului de celule descuamate şi producerea de mucus.

Odată formaţi, calculii veziculari au o evoluţie imprevizibilă, putând fi la fel de bine toleraţi fără probleme, practic asimptomatici sau dimpotrivă, generatori de complicaţii: prin obstrucţia canalului cistic se produce *hidrops vezicular* sau, ulterior, colecistită acută; migrarea în coledoc generează *icter mecanic*[4] sau/şi *pancreatită acută*, iar migrarea unui calcul voluminos în duoden, printr-o comunicare neoformată numită fistulă bilio-digestivă, determină apariţia unui *ileus biliar*. Vom analiza pe rând, în cele ce urmează, toate aceste posibilităţi.

Manifestări clinice

a) *Forma asimptomatică* - litiaza este o descoperire întâmplătoare, ecografică sau intraoperatorie. Destul de frecventă în epoca actuală, în care explorarea ultra-sonografică a abdomenului a ajuns o explorare de rutină, larg accesibilă, reprezintă în egală măsură o posibilă capcană. Au fost menţionate în literatura medicală situaţii în care descoperirea unor calculi intra-veziculari, cu o simptomatologie mai mult decât discretă, a condus la colecistectomie, în condiţiile unei anamneze şi a unui examen clinic rapide şi nu suficient de riguroase. A fost eludată astfel cauza reală a suferinţei, care s-a dovedit a fi (exemplul este clasic) un neoplasm stenozant de colon sigmoid, care determină, prin distensie retrogradă a cadrului colic şi a unghiului hepatic, jenă dureroasă în hipocondrul drept. Pacienţii au fost reoperaţi ulterior, în momentul constituirii ocluziei intestinale complete.

b) *Forma oligosimptomatică* este dominată de tulburări dispeptice: balonări postprandiale, greţuri, cefalee, corelate cu alimentaţia colecistokinetică şi cu excesele alimentare.

c) *Forma dureroasă* are ca element central şi definitoriu *colica biliară*, cu caracterele semiologice descrise mai sus. Reiterăm menţiunea că suferinţa biliară se manifestă mai frecvent prin dureri *epigastrice*, pretând la diagnosticul diferenţial cu durerea ulceroasă. Pentru ulcer pledează, pe lângă status-ul biologic al pacientului (de obicei un bărbat longilin, subponderal), caracterul de foame dureroasă; apariţia simptomelor pe nemâncate, cu ameliorare în timpul mesei şi reluare post-prandială, mai ales după ingestia de alimente acide; durerea nocturnă, persistentă, tenace.

Colica biliară este aproape întotdeauna corelată cu alimentaţia colecistokinetică şi ameliorată de antispastice. Este însoţită de tulburări dispeptice mai bine conturate (greţuri, vărsături bilio-alimentare, uneori frisoane, cefalee intensă), iar între crize poate persista o durere surdă, continuă.

Explorări paraclinice

Paraclinic, ecografia este explorarea de elecţie. Ea evidenţiază imagini hiperecogene, cu con de umbră posterior, în aria colecistului. Radiografia abdominală simplă are valoare relativă, întrucât ea poate identifica numai calculii radioopaci, care nu reprezintă mai mult de 15% dintre calculii veziculari.

Complicaţiile litiazei veziculare

a) *Hidropsul vezicular (hidrocolecistul)*

Substratul patogenic al acestei complicaţii este reprezentat de inclavarea unui calcul la nivelul infundibulului. Ca urmare, colecistul se comportă ca o cavitate închisă, în care se produce resorbţia pigmenţilor biliari (la puncţie bila este clară, incoloră), hipersecreţia de mucus şi distensia progresivă a veziculei biliare. Clinic, aceasta se palpează în hipocondrul drept - sensibilă, în tensiune, dar fără semne de iritaţie peritoneală.

Ecografia confirmă diagnosticul clinic, evidenţiind imaginea hiperecogenă caracteristică la nivel infundibular, cu distensia colecistului şi edem al pereţilor săi.

Evoluţia hidropsului este imprevizibilă, în funcţie de deplasarea calculului. Acesta se poate dezinclava, cu remiterea simptomatologiei sau poate rămâne în această poziţie, staza locală favorizând suprainfecţia şi instalarea colecistitei acute.

b) *Colecistita acută*

Este tot o consecinţă a obstrucţiei mecanice, care creează condiţiile necesare exacerbării florei microbiene, cu inflamaţia acută a peretelui vezicular. Se produce o exsudare intra-lumenală crescută, cu creşterea presiunii, compresia vaselor parietale, ischemie progresivă şi, în final, gangrenă.

Ca aspect macroscopic, iniţial colecistul este mult mărit de volum, destins, cu perete edemaţiat, eritematos. Urmează apoi apariţia falselor membrane şi a depozitelor purulente parietale (adesea inaparente, deoarece se dezvoltă în patul hepatic al veziculei biliare), iar în lipsa sancţiunii terapeutice se constituie zonele de necroză şi gangrenă parietală, cu posibilă perforaţie şi peritonită localizată sau generalizată.

Simptomatologia este sugestivă pentru apariţia unei complicaţii evolutive. Durerile cresc în intensitate şi durată, dobândind un caracter permanent, cu suprapunerea semnelor de iritaţie peritoneală: exacerbarea acuzelor algice în inspir profund sau la mişcări, precum şi la palparea superficială în hipocondrul drept; apărare musculară sau contractură veritabilă. Pe plan general, sunt frecvente greţurile şi vărsăturile bilio-alimentare sau bilioase, iar febra (38°-38,5°C) şi frisoanele sunt expresia stării septice.

Biologic, este caracteristică ascensiunea leucocitară la valori de 18.000-20.000/mmc şi nu de puţine ori creşteri ale transaminazelor la valori de câteva sute de unităţi. Este important de subliniat că aceste modificări sunt expresia suferinţei hepatocitare tranzitorii care însoţeşte în mod normal colicile biliare intense, şi nu a unei hepatite acute virale. Aceasta din urmă este sugerată de creşterea transaminazelor la valori de peste 1000 de unităţi. Ecografia stabileşte cu relativă uşurinţă diagnosticul de colecistită acută litiazică: veziculă biliară cu pereţi îngroşaţi, cu imagini hiperecogene unice sau multiple în interior, uneori cu lichid pericolecistic.

Diagnosticul diferenţial al colecistitei acute trebuie să excludă apendicita acută, pe apendice ascendent, subhepatic; colica reno-ureterală dreaptă (care iradiază în organele genitale externe şi este însoţită de tulburări de micţiune); un ulcer duodenal în puseu dureros şi, nu în ultimul rând, un infarct de miocard acut inferior. În acest din urmă caz, întârzierea diagnosticului corect şi mai ales o laparotomie intempestivă pot compromite în mod decisiv prognosticul vital al pacientului.

c) *Ileusul biliar*

Este o complicaţie care poate apărea la pacienţii vârstnici, cu o îndelungată istorie de litiază veziculară simptomatică, cu calculi mari. În urma unor pusee repetate de colecistită acută, remise spontan sau sub tratament medicamentos, se organizează un proces inflamator dens, care înglobează colecistul şi duodenul (situat anatomic în imediata sa vecinătate). În timp, se poate constitui o comunicare între aceste 2 segmente, numită *fistulă bilio-digestivă*, pe unde un calcul poate migra în duoden. De aici, este antrenat de peristaltică şi se poate inclava într-o zonă îngustată, cum ar fi: unghiul duodeno-jejunal determinând o ocluzie digestivă înaltă sau la nivelul valvei ileo-cecale generând o ocluzie intestinală joasă.

Pre-operator, sunt sugestive imaginile de pe radiografia abdominală simplă; examinarea atentă a acesteia poate releva, pe lângă imaginile hidro-aerice, prezenţa calculului şi a aerobiliei (aer în căile biliare, care în mod fiziologic este absent şi nu poate fi explicat decât prin existenţa unei comunicări bilio-digestive) (figura 37.4).

Figura 37.4. Radiografie abdominală simplă: imagini hidroaerice în intestinul subţire; calcul radiotransparent.

Pacientul este operat de urgenţă, laparotomia fiind impusă de sindromul ocluziv. Tratamentul specific cuprinde extragerea calculului printr-o enterotomie longitudinală, urmată de enterorafie. Nu se recomandă abordul chirurgical al fistulei, pentru că deschiderea acesteia este urmată de dificultăţi majore de sutură a duodenului, datorită calităţii precare a materialului biologic - perete scleros, cu vascularizaţie deficitară, predispus la dehiscenţă post-operatorii.

Tratamentul litiazei veziculare

Litiaza veziculară are indicaţie operatorie, chiar şi în condiţiile unei simptomatologii minime, datorită potenţialului evolutiv. Tratamentul este chirurgical şi constă în colecistectomie. Metoda laparoscopică este unanim acceptată ca „standardul de aur" al acestei intervenţii, cu o rată a mortalităţii post-operatorii de maximum 0,1%. Pot constitui contra-indicaţii ale rezolvării pe cale laparoscopică: existenţa unui proces aderenţial dens pericolecistic, colecistita acută cu modificări inflamatorii extinse sau afecţiunile cardio-respiratorii severe. Acestea impun conversia şi rezolvarea pe cale clasică.

În colecistita acută, tratamentul chirurgical are caracter de urgenţă. Tratamentul antibiotic este obligatoriu, dar are numai valoare adjuvantă, completând asanarea chi-

rurgicală a focarului septic. Concepţia clasică potrivit căreia colecistita acută ar constitui o "urgenţă amânată", care ar trebui tratată cu antibiotice 48-72 de ore, a suferit modificări de fond, în prezent opţiunea fiind de intervenţie chirurgicală imediată. Abordul laparoscopic, preferabil şi în aceste situaţii, este limitat de aderenţele inflamatorii formate în jurul veziculei biliare, uneori organizate într-un veritabil plastron.

O tehnică chirurgicală de excepţie este colecistendeza (extragerea calculilor) şi colecistostomia (drenajul extern al colecistului, pe o sondă), indicate în cazurile în care starea generală foarte gravă a pacientului impune o intervenţie cât mai limitată ca amploare şi durată.

Sindromul postcolecistectomie

Cuprinde manifestările clinice patologice care apar după colecistectomie. Din punct de vedere etiopatogenic, acestea pot fi explicate prin trei mecanisme posibile:

1. Existenţa unei patologii non-biliare, care nu a fost diagnosticată şi îşi continuă evoluţia naturală. Exemplul clasic este acela al unui neoplasm de colon, care a fost ignorat în momentul efectuării colecistectomiei şi evoluează spre extindere loco-regională şi, în final, ocluzie intestinală.

2. Existenţa unei concomitenţe patologice biliare nerecunoscute, cel mai frecvent litiaza căii biliare principale, care determină episoade repetate de angiocolită, impunând dezobstrucţia chirurgicală, pe cale endoscopică sau clasică.

3. O eroare sau imperfecţiune de tehnică chirurgicală, cea mai severă fiind leziunea iatrogenă a căii biliare principale. Dacă în primele două situaţii a fost vorba de o colecistectomie corect executată tehnic, dar având la bază o indicaţie greşită, în acest caz indicaţia a fost corectă, dar tehnica deficitară. În funcţie de amploarea leziunilor produse, se poate impune reintervenţia chirurgicală reparatorie.

Bibliografie

1. Radu C., Doran H. Căile biliare extrahepatice. În: Verteanu I. (sub red.): Patologie chirurgicală. Ed. Tehnoplast, Bucureşti 2000; p:269-281.
2. Brătucu E., Prunoiu V. Litiaza veziculară. În: Irinel Popescu (sub red.): Tratat de chirurgie, vol. IX, partea a II-a, Editura Academiei Române, Bucureşti 2009; p:841–853.
3. Ahrendt S., Pitt H. - Billiary Tract - în Sabiston Textbook of Surgery, 17th Edition, Elsevier Saunders, 2004, p:1597-1639.
4. Duca S. - Litiaza căii biliare principale. În: Tratat de patologie chirurgicală, sub redacţia Nicolae Angelescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 2001, p:1925-1942.

37.2. LITIAZA CĂII BILIARE PRINCIPALE

Dan N. Straja, Laurenţiu Simion

Epidemiologie

Incidenţa litiazei căii biliare principale este comunicată în literatura de specialitate într-o proporţie de 10–12%, astfel încât unul din zece purtători de litiază vezicu-

lară are şi o prezenţă litiazică la nivel coledocian, chiar dacă aceasta este „mută" din punct de vedere al semnelor clinice. Litiaza coledociană diferă de litiaza veziculară, atât sub forma manifestărilor clinice şi a posibilităţilor terapeutice, cât şi a răsunetului la nivel hepatic şi pancreatic (cu implicaţii secundare asupra digestiei).

Etiologie

Din punct de vedere al originii sale există două tipuri majore de litiază a căii biliare principale (CBP):

a. Litiaza migrată (secundară) – calculii se formează la nivelul colecistului, migrând ulterior în CBP, transcistic sau printr-o fistulă bilio–biliară, colecisto (cistico) –coledociană.

b. Litiaza autohtonă (primară) – litiaza se formează direct la nivelul CBP, în absenţa rezervorului vezicular.

Frecvenţa litiazei CBP depinde de vârsta pacientului şi de vechimea acuzelor. Astfel, dacă sub 50 de ani este rară, în jur de 5%, după această vârstă şi în special în decada a 6–a şi a 7–a de viaţă ea tinde spre valori de 50%. În plus, cu cât o litiază veziculară are o evoluţie mai îndelungată, cu atât mai mult cresc şansele migrării sale în CBP.

Litiaza CBP de origine veziculară (migrată), secundară, se întâlneşte într-o proporţie de 90%. Aceşti calculi sunt de consistenţă fermă, rotunzi sau faţetaţi, identici cu cei regăsiţi la nivelul rezervorului biliar. Atunci când prezenţa lor se manifestă la intervale de timp apreciabile postcolecistectomie, se numesc şi restanţi, aspectul lor modificându-se prin „autohtonizare" respectiv, prin depunerea în jurul unui nucleu, reprezentat de calculul migrat, de săruri biliare, care îi determină un aspect de mulaj al CBP. Calculii veziculari mici ajung în CBP transcistic, determinând apariţia, dacă nu sunt evacuaţi în duoden, a unui sindrom coledocian frust şi ulterior a icterului mecanic. Acelaşi efect îl are şi inclavarea acestor calculi la nivelul regiunii ampulare, realizând ileusul vaterian litiazic (ocluzia acută a papilei)[1].

Calculii mari veziculari pot ajunge la nivelul CBP printr-o fistulă bilio–biliară (colecisto–coledociană). Calculul vezicular blocat în infundibul, în apropierea peretelui coledocian, determină apariţia de leziuni inflamatorii ce erodează ambele structuri parietale, permiţând pasajul calculilor în lumenul CBP, cu obstrucţia completă a acesteia şi răsunet major în amonte, la nivel hepatic şi chiar sistemic.

Calculii autohtoni (primari) apar ca urmare a unui tranzit bilio-duodenal defectuos ce predispune la stază şi infecţie. Cauzele apariţiei acestor calculi sunt:

- Stenoze coledociene înalte, postoperatorii.
- Stricturi inflamatorii ale CBP.
- Pancreatita cefalică compresivă.
- Dilataţia chistică coledociană.
- Stenoze oddiene.
- Prezenţa de diverticuli interpuşi sau juxtapuşi de „fereastră duodenală".

Calculii autohtoni se diferenţiază de cei migraţi (secundari) prin faptul că sunt sfărâmicioşi, pământii, fără luciu, friabili, nefaţetaţi, de obicei mari, aglomeraţi în porţiunea suprastenotică coledociană, mulându-se pe calea biliară principală. O formă particulară a litiazei autohtone o reprezintă calculii intrahepatici, ce se formează în cazul prezenţei unor boli parazitare, sau cei ce apar în maladia lui Caroli (dilatarea sacciformă a canaliculelor biliare intrahepatice)[2].

Manifestări clinice (semne, simptome)

Semiologia biliară determinată de litiaza CBP este caracterizată prin prezenţa sindromului coledocian, manifestat prin colică biliară şi icter, în care colica biliară este intricată apariţiei icterului. Sindromul coledocian apare când litiaza împiedică scurgerea bilei din coledoc spre duoden.

Litiaza căii biliare principale se prezintă sub două forme anatomo-clinice:

- Litiaza manifestă, caracterizată prin prezenţa semnelor sindromului coledocian major[3].
- Litiaza disimulată, în care nu există icter, dar care se manifestă prin semnele sindromului coledocian minor.

Sindromul coledocian major este definit de prezenţa triadei lui Charcot: colică biliară, febră, icter.

- *Colica coledociană* se caracterizează prin violenţa durerii localizată în epigastru, cu iradiere în hipocondrul stâng sau transfixiant spre coloana lombară. Durerea colicativă este paroxistică, liniştindu-se sub perfuzie litică. Se poate asocia cu vărsături bilio-alimentare, care ameliorează durerea.
- *Febra* este de tip septic, 38,5°-39°C, fiind precedată de frisoane. Survine în primele 6 ore de la debutul durerilor colicative, în angiocolita supurată asociindu-se cu oligurie şi semne de insuficienţă renală.
- *Icterul* se manifestă prin tegumente şi mucoase galbene, urine hipercrome, scaune acolice, bradicardie, prurit. Icterul apare a doua zi după colică, cel mai târziu în primele trei zile. Poate evolua ondulant, prezentând perioade de remisiune.

Sindromul coledocian prezent în litiaza CBP are o succesiune a fenomenelor clinice ce îl diferenţiază net de simptomatologia întâlnită în afecţiunile maligne ale CBP. Debutul este prin colică urmată de febră, frisoane, urmat de apariţia icterului fluctuant, cu intensitate şi durată ce se intensifică după perioada unei noi colici. În icterul mecanic de etiologie malignă pruritul precedă icterul, care are caracter progresiv, neremisiv, nefiind asociat cu febră şi fiind tardiv asociat cu durerea.

Litiaza disimulată se caracterizează prin semnele sindromului coledocian minor, în care durerea colicativă este însoţită de subicter scleral, subfebrilităţi şi uneori un sindrom dispeptic manifestat prin digestie dificilă, constipaţie alternând cu diaree, astenie fizică, scădere ponderală[3].

Explorări paraclinice

Diagnosticul pozitiv al litiazei de CBP comportă mai mulţi paşi. Prezenţa sindromului icteric necesită iniţial stabilirea tipului de icter, prehepatic, hepatic sau posthepatic (mecanic). Stabilirea tipului de icter se efectuează prin probe biochimice ce au drept scop stabilirea existenţei sindromului de retenţie biliară:

- Bilirubinemia totală, în care predomină bilirubina directă în proporţie de 2/3.
- Colesterolemia crescută peste valori de 250 mg/dl.
- Fosfataza alcalină peste 70 U.I.
- Transaminazele serice crescute până la valori moderate, de aprox 200-300 U.I., relevând un proces de citoliză.
- γGT cu valori de peste 100 U.I.
- Hipoprotrombinemie.
- Prezenţa în urină a pigmenţilor şi sărurilor biliare şi absenţa urobilinogenului.

Stabilirea configuraţiei mecanice a icterului conduce către al doilea pas, reprezentat de localizarea obstacolului şi aprecierea etiologiei acestuia. Acest obiectiv este realizat utilizând o gamă variată de metode imagistice:

- **Ecografia abdominală transparietală,** deşi reprezintă tehnica neinvazivă cea mai frecvent utilizată în etapa iniţială, rămâne relativ imprecisă pentru leziuni situate la nivelul coledocului inferior, datorită interpunerii de ţesuturi parietale uneori importante cantitativ şi a anselor pline de conţinut. Are capacitatea determinării dilatării căilor biliare intra- şi extrahepatice, prezenţei calculilor coledocieni de peste 3-4 mm, a aspectului cefalopancreasului, a eventualelor metastaze hepatice sau a tumorilor de convergenţă[4].

- **Colangio-pancreato-grafia endoscopică retrogradă** este una din cele mai precise metode de diagnostic a leziunilor CBP, având şi valenţe terapeutice. Explorarea realizează o opacifiere directă, nemediată, a arborelui biliar. Prezintă însă o morbiditate importantă - aprox. 6% - constând din hemoragii, reacţii pancreatice ce pot evolua spre pancreatite acute, perforaţii retroduodenale.

- **Ecoendoscopia** este o metodă extrem de fiabilă de decelare a leziunilor CBP, cu un indice de specificitate şi de sensibilitate de peste 95%. Permite, utilizând transductorul ecografic situat la vârful endoscopului, vizualizarea pe o rază de cca. 6 cm a tuturor leziunilor situate la nivelul CBP[5].

- **Tomografia computerizată** are o sensibilitate în diagnosticul litiazei CBP de până la 90%, neevidenţiind calculii cu conţinut scăzut în calciu[5].

- **Colangiografia cu rezonanţă magnetică** permite prin utilizarea de tehnici digitale a reconstrucţiei arborelui biliar, evidenţiind cu o mare acurateţe leziunile de la acest nivel.

În final, ultimul pas este reprezentat de stabilirea intraoperatorie a diagnosticului după inspecţia şi palparea CBP şi a organelor învecinate, explorarea colangiografică şi instrumentală a conţinutului coledocian şi implicit stabilirea atitudinii terapeutice.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv al litiazei căii biliare principale se stabileşte prin prezenţa semnelor clinice, pilonul principal fiind reprezentat de triada lui Charcot. El este sugerat de probele biochimice asociate cu explorările imagistice şi confirmat intraoperator prin inspecţia, palparea şi explorarea radiologică şi instrumentală a hepaticului comun şi a canalului coledoc.

Diagnosticul diferenţial permite excluderea altor afecţiuni din sfera hepato-biliopancreatică, afecţiuni cu simptomatologie asemănătoare, dar cu etiologie diferită. Cele mai frecvente afecţiuni care se pretează la excludere prin diagnostic diferenţial, clinic şi paraclinic, sunt:

• Hepatita acută: debutează printr-un prodrom pseudo-gripal sau printr-un sindrom dispeptic ce este urmat de apariţia icterului. Pacientul nu prezintă elemente algice de tip colicativ şi nu are antecedente patologice în sfera biliară. Examenul obiectiv evidenţiază hepatomegalie sensibilă la palpare, biochimic apărând probe de citoliză cu valori mari, asociate cu valori crescute ale bilirubinemiei, fără predominanţa vreunei componente, fosfatază alcalină normală.

• Ampulomul vaterian: icter, febră şi dureri moderate, ce survin după apariţia icterului. Acesta este progresiv, cu perioade de remisiune, prin necrozarea parţială a

tumorii şi reluarea modestă, pentru o perioadă variabilă de timp, a pasajului bilio-duodenal. Diagnosticul se stabileşte prin endoscopie digestivă superioară cu prelevare de material biopsic şi prin ecoendoscopie.

• Icterul din neoplasmul cefalopancreatic: similar tumorilor de coledoc inferior, este intens, progresiv, apiretic, indolor, cu semnul lui Courvoisier-Terrier prezent (vezicula biliară voluminoasă, palpabilă, nedureroasă) şi fenomene de impregnare neoplazică prezente.

• Chistul hidatic hepatic: efracţionat în căile biliare, se manifestă prin fenomene colicative intense, cu debut brusc, febră, frison, alterarea stării generale şi icter fluctuant. Diagnosticul se stabileşte prin ecografie, examen computer-tomografic şi colangio-pancreato-grafie endoscopică retrogradă (ERCP).

Complicaţii

I. Icterul mecanic apare în condiţiile evacuării defectuoase a bilei în duoden, staza biliară consecutivă obstacolului litiazic fiind cea care determină instalarea icterului. Litiaza coledociană determină apariţia unui icter de intensitate medie, cu valori ale bilirubinei totale de până la 20 mg/dl, consemnându-se în acest sens două situaţii:

- Indiferent de numărul calculilor prezenţi în canalul coledoc, icterul va fi fluctuant, întrucât o parte din lichidul biliar se va scurge spre duoden ca printr-un defileu.
- Dacă se produce ileusul vaterian prin impactarea calculului în papilă, icterul este mai persistent prin supraadăugarea spasmului sfincterului Oddi.

Oricum, în ambele situaţii, nu apar elementele întâlnite în neoplasmele periampulare, respectiv prezenţa semnului Courvoisier–Terrier şi accentuarea progresivă a icterului, întrucât în cazul litiazei autohtone sau restanţe autohtonizate, colecistul este ablat, iar în cazul prezenţei colecistului ca în litiaza migrată, cedarea spasmului oddian permite reluarea parţială a scurgerii bilei în tubul digestiv. Prelungirea prezenţei obstacolului coledocian va antrena însă în timp o creştere a presiunii biliare cu apariţia semnelor de suferinţă hepatică, manifestată biochimic prin creşterea probelor de citoliză hepatică, dar şi prin alterarea probelor de coagulare.

II. Angiocolita reprezintă colonizarea cu germeni a bilei stazice de la nivelul căilor biliare ca urmare a prezenţei obstacolului litiazic. Infecţia se produce fie pe cale hematogenă fie pe cale ascendent-canalară din intestin. Angiocolita se poate manifesta acut sau cronic, cea mai gravă formă fiind angiocolita ictero-uremigenă supurată (Caroli), la care se adaugă colangita (inflamaţia canalelor biliare) şi pericolangita (inflamaţia structurilor peribiliare). În ficat apar focare de necroză hepatocitară periportală[1].

Clinic, angiocolita acută se caracterizează prin apariţia pentadei Reynolds – durere colicativă, febră 39°-40°C şi frisoane, icter dar şi hipotensiune (tendinţă la colaps, obnubilare) şi fenomene de insuficienţă hepato-renală (oligurie, sindrom hemoragipar, comă hepatică). La bolnavii vârstnici, cu tare asociate importante, este posibilă lipsa febrei şi a frisonului, elementele clinice fiind prezente doar sub forma alterării stării generale şi a prezenţei unei stări confuzionale.

Formele cronice de angiocolită au o evoluţie trenantă, fără dramatismul formei acute, dar conduc în timp la apariţia cirozei biliare.

III. Ciroza biliară secundară reprezintă evoluţia finală a litiazei coledociene multiplu recidivate, asociată angiocolitei cronice. Fiecare puseu de angiocolită afectează hepatocitele prin stimularea procesului de fibroză în spaţiile porte, progresiv procesul

sclero-inflamator afectând zonele lobulare de la periferia spaţiului port. În aceste condiţii, reluarea fluxului biliar prin îndepărtarea obstacolului litiazic este tardivă, procesul cirogen evoluând autonom.

IV. Pancreatita acută reprezintă o complicaţie a litiazei coledociene ce se manifestă fie ca urmare a impactării unui calcul la nivelul ampulei cu refluxul bilei în canalul Wirsung şi activarea fermenţilor pancreatici, fie prin pasajul repetat al microcalculilor prin papilă, ceea ce determină apariţia unui spasm oddian. Spasmul şi edemul asociat vor crea un „baraj" în calea scurgerii lichidului pancreatic la care adăugarea refluxului biliar completează condiţiile declanşării procesului de pancreatită acută.

Tratamentul litiazei coledociene

Tratamentul litiazei CBP se adresează celor două mari forme anatomopatologice: litiaza simplă şi cea complexă.

Litiaza simplă este reprezentată de calculii coledocieni migraţi într-o CBP, caracterizată prin absenţa angiocolitei şi prezenţa unui pasaj oddian permeabil.

Litiaza complexă, reprezentată de panlitiază, calculi inclavaţi oddian şi litiază autohtonă, este asociată unor leziuni biliare sau peribiliare ce i-au favorizat apariţia şi care-i decid evoluţia. Aceste leziuni sunt reprezentate de:

- Stenoze oddiene sau coledociene postoperatorii.
- Pancreatita cefalică.
- Megacoledocul aton.
- Chisturile biliare congenitale.
- Diverticulii de fereastră duodenală.

Parametrii ce permit încadrarea în aceste grupe sunt reprezentaţi de starea peretelui coledocian şi de conţinutul coledocului. În litiaza simplă calculul este migrat într-o cale biliară principală normală morfo-funcţional, astfel că îndepărtarea calculului, indiferent de metoda utilizată va restabili fluxul normal bilio-digestiv. Cu totul alta este situaţia în condiţiile prezenţei litiazei complexe, în care îndepărtarea singulară a calculilor nu mai este prin ea însăşi suficientă, existând leziuni care permit recidiva litiazică.

Tratamentul chirurgical al litiazei CBP utilizează metode minim-invazive (neconvenţionale) şi metode chirurgicale clasice. Metodele minim-invazive au limite impuse de leziunile întâlnite în litiaza complexă, putând realiza dezobstrucţia CBP, dar chirurgiei clasice revenindu-i, prin metodele utilizate, prevenirea recidivelor şi tratamentul leziunilor din litiază complexă.

1. **Tehnicile minim-invazive** sunt reprezentate de:

- Endoscopia terapeutică.
- Radiologia intervenţională.
- Chirurgia laparoscopică.

Metodele minim-invazive ce se adresează litiazelor coledociene simple se pot utiliza secvenţial sau combinat (endoscopie/laparoscopie). Cele două mari obiective ce se cer a fi îndeplinite în prezenţa litiazei coledociene simple sunt ablaţia colecistului care se efectuează în proporţie de 90% laparoscopic şi dezobstrucţia coledocului, care se realizează secvenţial endoscopic, într-un singur timp laparoscopic şi rar prin radiologie intervenţională. Imposibilitatea ablaţiei laparoscopice a colecistului conduce către conversia spre chirurgia clasică.

Dezobstrucţia endoscopică utilizează iniţial explorarea radiologică a arborelui biliar – colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) urmată de sfincterotomie oddiană. Ulterior, calculii coledocieni sunt îndepărtaţi utilizându-se sonda tip Dormia sau Fogarty, calculii mari fiind iniţial sfărâmaţi prin litotriţie mecanică, ultrasonică sau utlizând laserul. Metoda se finalizează prin efectuarea unui alt ERCP de control, spre a îndepărta riscul unui calcul restant. În angiocolita ictero-uremigenă realizează decomprimarea CBP care, asociată cu antibioterapie cu spectru larg şi, eventual, drenaj nazo-biliar, asigură remisiunea fenomenelor de insuficienţă hepato-renală.

Dezobstrucţia radiologică – se adresează pacienţilor la care intervenţia chirurgicală este contraindicată şi în cazul în care tehnicile endoscopice eşuează, fie prin prezenţa de stenoze situate la nivel eso-gastro-duodenal, fie prin stenoze coledociene distale.

Metoda utilizează puncţia transparietohepatică, ceea ce permite abordarea unui canal hepatic dilatat, pe al cărui traiect se efectuează o explorare radiologică cu substanţă de contrast spre a stabili sediul obstacolului. Litiaza coledociană este îndepărtată ulterior prin metode de litoextracţie asemănătoare cu cele endoscopice, putându-se utiliza şi coledocoscoape prin care se vizualizează obstacolul, se pot injecta substanţe pentru disoluţia chimică a calculilor voluminoşi sau se poate utiliza terapia cu laser.

Dezobstrucţia laparoscopică permite îndepărtarea colecistului şi obţinerea vacuităţii căii biliare principale într-un singur timp operator. După îndepărtarea colecistului se practică colangiografie laparoscopică intraoperatorie care stabileşte numărul calculilor din CBP, diametrul şi sediul. Dezobstrucţia se efectuează fie transcistic, fie prin abordul direct al căii biliare principale. Se pot utiliza şi coledocoscoape laparoscopice ce permit vizualizarea şi extragerea calculilor migraţi.

2. **Tehnicile clasice – chirurgia deschisă**

Chirurgia clasică de dezobstrucţie a căii biliare principale în condiţiile prezenţei litiazei coledociene este indicată în eşecurile dezobstrucţiei minim invazive şi ca modalitate esenţială de tratament al litiazei complexe de CBP.

Criteriile colangiografice care certifică complexitatea unei litiaze sunt:

- Calculi cu diametrul >2 cm.
- Panlitiaza (împietruire coledociană).
- Litiaza intrahepatică.
- Megacoledoc aton (diametrul >2 cm).
- Dilataţia chistică coledociană.
- Stricturi ale CBP.
- Recidive litiazice multiple.

Chirurgia deschisă are în aceste condiţii două obiective: dezobstrucţia biliară şi restabilirea tranzitului biliar. Timpii operatori sunt:

- laparotomia de diagnostic;
- explorarea vizuală şi palpatorie a CBP;
- explorarea colangiografică intraoperatorie ce oferă o imagine a anatomiei arborelui biliar preluată în timp real, precum şi informaţii despre conţinutul acestuia;
- dezobstrucţia căii biliare principale.

Dezobstrucţia CBP se poate realiza prin trei căi:

- transcistic;
- prin coledocotomie;
- prin sfincterotomie clasică.

Dezobstrucţia transcistică presupune existenţa unui canal cistic larg, ce oferă un acces satisfăcător calculilor situaţi la nivelul C.B.P., fără a putea îndepărta calculii voluminoşi.

Sfincterotomia oddiană clasică reprezintă o modalitate de rezolvare a calculilor inclavaţi ampular. Presupune asocierea cu coledocotomia şi duodenotomie la nivel D2.

Coledocotomia reprezintă secţionarea peretelui anterior coledocian şi îndepărtarea calculilor, procedură denumită coledocolitotomie. Permite explorarea instrumentală a căii biliare principale, atât în amonte, cât şi în aval de locul coledocotomiei.

Intervenţia chirurgicală se finalizează în cazul litiazei coledociene simple printr-un drenaj biliar extern, iar în cele complexe, de regulă printr-un drenaj biliar intern, ceea ce semnifică un tip de anastomoză bilio-digestivă.

Drenajul coledocian sau biliar extern poate fi:

- transcistic – printr-un tub de dren trecut în CBP transcistic şi solidarizat de acesta printr-un fir resorbabil;
- drenajul tip Kehr utilizează un tub în formă de T în care ramura scurtă, secţionată sub formă de jgheab, este plasată în coledoc, care ulterior este suturat, iar ramul lung este exteriorizat în afara peretelui abdominal, permiţând drenajul pe o perioadă limitată a lichidului biliar ce nu se poate scurge în duoden în perioada imediat postoperatorie;
- drenajul axial presupune exteriorizarea pe cale transhepatoparietală a tubului de dren, permiţând închiderea completă, „per primam", a coledocotomiei. Avantajele acestui tip de drenaj sunt: previne şi combate staza şi infecţia biliară, permite controlul colangiografic postoperator, face posibilă tratarea unor calculi reziduali.

Anastomozele bilio-digestive sunt utilizate în litiazele complexe fiind reprezentate de anastomoza coledoco-duodenală şi de anastomoza coledoco-jejunală. Ele realizează un by-pass între un segment biliar situat în amonte de o leziune şi receptorul digestiv, sau între segmentul superior al CBP restante după îndepărtarea unei leziuni de la acest nivel şi tubul digestiv. Anastomoza coledoco-duodenală este utilizată în condiţiile prezenţei stricturilor CBP, a litiazei recidivate, a pancreatitei cronice pseudo-tumorale, având drept dezavantaj poluarea alimentară a C.B.P. în amonte de anastomoză[4]. Anastomoza bilio-jejunală este utilizată în tratamentul litiazei multiplu recidivate, a panlitiazei, a chistului coledocian, permiţând, pe lângă un drenaj biliar foarte eficient şi împiedicarea refluxului alimentar în CBP, cu apariţia de angiocolită de reflux. Ea foloseşte o ansă jejunală montată în „Y", scoasă din circuitul alimentar, anastomozată, după îndepărtarea leziunilor, la bontul biliar restant.

Bibliografie

1. Angelescu N., Andronescu P.D. (sub redacţia) – Chirurgie generală, Ed. Medicală, Bucureşti, 2000.
2. Angelescu N., Dragomirescu C., Popescu I. – Patologie chirurgicală pentru admiterea în rezidenţiat, Ed. Celsius, Bucureşti, 1997.
3. Brătucu E. (sub redacţia) – Manual de chirurgie pentru studenţi, Ed. Universitară „Carol Davila", Bucureşti, 2009.
4. Juvara I., Setlacec D., Rădulescu D. – Chirurgia căilor biliare extrahepatice, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989.
5. Popescu I. (sub redacţia) – Tratat de chirurgie, vol. IX, partea a II-a, Chirurgie generală, Ed. Academiei Române, Bucureşti, 2009.

38. PANCREATITA ACUTĂ

Valentin Muntean

Scurt istoric

Prima descriere a pancreatitei acute a fost făcută în 1652 de medicul şi anatomistul olandez Nikolaus Tulp, la un bărbat tânăr cu dureri abdominale de mare intensitate, decedat la 5 zile după debutul bolii. La autopsie pancreasul apărea tumefiat, purulent, "putrezit". În 1894, Werner Koerte drenează printr-o incizie în flancul stâng abcesul constituit la 30 de zile de la debutul bolii. Aceasta este prima intervenţie chirurgicală reuşită pentru pancreatita acută.

La începutul secolului XX, tratamentul chirurgical devine standardul terapeutic pentru pancreatita acută. În 1928, Viktor Schmieden de la Universitatea din Frankfurt, găsea o mortalitate de 24% în pancreatitele edematoase şi de 60-65% în formele necrotico-hemoragice, pe o serie de 1510 pacienţi internaţi în 124 clinici, într-o perioadă de 8 ani. Erau recomandate intervenţiile chirurgicale precoce, în primele zile de boală, cu incizii longitudinale de decompresie ale capsulei pancreatice şi drenaj, cu mese de 6-8 zile.

În 1929 Robert Elman descoperă importanţa amilazelor serice în diagnosticul pancreatitei acute. În acelaşi an, chirurgul vienez Peter Walzel observa că, în pancreatitele edematoase, tratamentul conservativ este însoţit de o mortalitate mai mică decât cel chirurgical. Ca urmare, între anii 1930 şi 1950, tratamentul conservativ al pancreatitei acute câştigă teren în favoarea celui chirurgical.

Balansul între atitudinea conservativă şi operatorie, în tratamentul pancreatitei acute, se înclină din nou în favoarea ultimei, după 1950. Erau indicate inciziile longitudinale ale capsulei pancreatice şi rezecţia zonelor hemoragice, în fazele iniţiale de boală precum şi necrozectomiile şi lavajul, în fazele tardive. Pentru abcesele retroperitoneale (aer extralumenal, retroperitoneal la radiografia abdominală simplă) rămânea recomandarea de debridare şi drenaj pasiv închis, cu lame de cauciuc (Penrose drain).

Epoca modernă în tratamentul pancreatitei acute începe după 1970, cu introducerea scorurilor de severitate Ranson şi APACHE II. Dacă până la acea dată, necroza era considerată principalul factor de gravitate în pancreatita acută, se recunoaşte importanţa insuficienţelor de organ şi rolul lor determinant în severitatea bolii.

Bradley descrie drenajul abdominal deschis, în pancreatitele necrozante infectate. Autorul practică abordul larg al retroperitoneului, sechestrectomia, meşajul şi drenajul deschis, cu reexplorare abdominală la 2-3 zile şi vindecare per secundam. Berger, Buchler şi colab. descriu în 1988 necrozectomia şi lavajul postoperator local al bursei omentale şi a cavităţilor restante după necrozectomie. În prezent se impun, într-o măsură tot mai mare, cu rezultate bune, metodele de drenaj percutan şi de abord retroperitoneal miniminvaziv al necrozelor infectate.

Cu toate succesele terapeutice înregistrate în ultimul timp, morbiditatea şi mortalitatea în pancreatita acută necrotică continuă să fie foarte mari. Rămân de asemenea

deschise numeroase întrebări referitoare la diagnosticul de severitate, la tratamentul SIRS şi al insuficienţelor de organ, momentul operator, la tratamentul chirurgical optim, la rolul tehnicilor miniminvazive şi de radiologie intervenţională, la tratamentul antibiotic profilactic, la alimentaţia pacienţilor etc. Capitolul de faţă încearcă să raspundă la câteva din aceste întrebări.

Definiţie

Pancreatita acută este o inflamaţie pancreatică, iniţiată de activarea prematură a tripsinei în celulele acinare, extinsă uneori la ţesuturile peripancreatice sau la distanţă. În funcţie de gravitate, pancreatitele se clasifică în uşoare, moderat severe şi severe. În cazul formei uşoare de pancreatită acută, şi anume în pancreatita acută edematoasă interstiţială, insuficienţele de organ sunt absente şi vascularizaţia pancreatică păstrată. În formele moderat severă sau severă, de pancreatite necrotice (denumirea de pancreatită acută necrotico-hemoragică nu mai este utilizată), procesul inflamator afectează vascularizaţia pancreatică rezultând necroze pancreatice şi ale ţesuturilor peripancreatice. În formele severe sunt prezente insuficienţele de organ, tranzitorii sau prelungite şi complicaţiile locale sau la distanţă. Infectarea necrozelor constituie un factor agravant.

Pancreatitele care survin în repetiţie sunt denumite pancreatite acute recurente. În evoluţie, prin fibroza şi pierderea ţesutului glandular, pancreatitele acute recurente progresează la pancreatita cronică.

Diagnosticul de pancreatită acută se face pe baza prezenţei a cel puţin două din următoarele trei criterii:

1. Durere abdominală cu debut acut, severă şi persistentă, cu localizare epigastrică şi iradiere în spate sau "în bară";
2. Creşterea activităţii lipazei serice (sau a amilazei) mai mare de trei ori decât valorile maxime normale;
3. Aspect caracteristic de pancreatită acută la tomografia computerizată cu contrast i.v. (CTCI), Imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM) sau ecografie abdominală (EA).

În prezenţa primelor două criterii, CTCI sau IRM în urgenţă nu aduc informaţii suplimentare şi prin urmare nu sunt indicate. EA este utilă în clarificarea etiologiei litiazice a pancreatitei. Când valorile lipazei sau amilazei serice sunt sub limita de diagnostic, confirmarea pancreatitei acute necesită CTCI sau IRM în urgenţă.

Epidemiologie

Incidenţa pancreatitei acute variază între 17-80/100.000 locuitori/an, 85% forme uşoare şi 15% forme severe, iar din acestea din urmă, 33% evoluează cu infecţia necrozelor. În pancreatitele acute interstiţiale edematoase, insuficienţele de organ survin la 10% din pacienţi şi majoritatea cazurilor sunt tranzitorii, cu o mortalitate scăzută, în jur de 3%. În pancreatitele necrotice, forme severe, insuficienţele de organ sunt prezente la jumătate din pacienţi, cu o mortalitate de 17% în formele neinfectate şi de 30% în cele infectate. În primele două săptămâni de boală, decesele sunt datorate insuficienţelor de organ, iar ulterior infecţiei necrozelor sau complicaţiilor necrozelor neinfectate.

Etiopatogenie

Ingestia de alcool şi litiaza biliară sunt responsabile de 80% din cazurile de pancreatită acută (tabelul 38.1). Este în creştere incidenţa pancreatitelor acute prin afectare vasculară pancreatică, în stări de şoc, insuficienţe cardiace sau la pacienţii cu

intervenţii chirurgicale majore. Hipoperfuzia pancreatică este de asemenea implicată în evoluţia inflamaţiei pancreatice spre forme severe, necrotice.

Tabelul 38.1. Factori etiologici în pancreatita acută

Metabolici	Ingestia de alcool Hipercalcemia Hiperlipemia Medicamente (diuretice, antibiotice, citostatice etc.) Toxice
Mecanici	Litiaza biliară Tumori periampulare/Tumori pancreatice Pancreas divisum/Disfuncţii sfincter Oddi Diverticul duodenal periampular sau al CBP Traumatisme pancreatice Intervenţii chirurgicale/ERCP Obstrucţii duodenale/Obstrucţia ansei aferente Ulcer duodenal postbulbar
Infecţioşi	Parotidită epidemică Infecţia cu virus *Coxackie, HIV* Infecţia cu *Micoplasma* Ascaridoză şi alte parazitoze
Vasculari/Imuni	Hipoperfuzie tisulară/Debit cardiac scăzut/Şoc Postoperatorie (anevrism de aortă, transplant cardiac etc.) Periarterita nodoasă/Alte vasculite Lupus eritematos sistemic, Sindrom Sjögren Pancreatita autoimună Deficit de α_1-Antitripsină
Idiopatici	Familială

În patogeneza pancreatitei acute sunt descrise mai multe faze[7, 11]:

1. Activarea prematură a tripsinei în celulele acinare pancretice prin mecanisme multiple:

a. Alterarea mecanismelor de semnalizare şi mediere prin calciu, în celulele acinare

b. Scindarea tripsinogenului la tripsina prin hidrolaza lizozomală cathepsin-B

c. Reducerea activităţii inhibitorului intracelular pancreatic al tripsinei.

Activarea tripsinei iniţiază activarea celorlalte enzime pancreatice.

2. Agresiunea enzimatică declanşează procesul inflamator intrapancreatic. Sub acţiunea citokinelor şi a altor factori proinflamatori:

a. Sunt activate macrofagele şi limfocitele

b. Eliberarea de factori chemotactici mobilizează celulele inflamatoare în circulaţie

c. Prin activarea unor molecule de adeziune celulele inflamatoare aderă la endoteliul capilar

d. Celulele inflamatoare migrează în zona de inflamaţie.

3. Procesul inflamator se extinde extrapancreatic şi apoi devine sistemic, cu sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS). Factorii responsabili de gravitatea SIRS şi apariţia insuficienţelor de organ (MODS) nu sunt înţeleşi prea bine, şi ţin probabil de ruperea balanţei între factorii proinflamatori şi anti-inflamatori. Sindromul inflama-

tor sistemic indus de pancreatită determină exacerbări ale afecţiunilor cardiace, pulmonare, renale, metabolice etc. pre-existente.

4. Afectarea microcirculaţiei este urmată de tromboze, hemoragii şi constituirea zonelor de necroză. Agresiunea enzimatică, inflamatorie şi ischemică pancreatică se extinde la ţesuturile peripancreatice şi apoi, de-a lungul planurilor fasciale retroperitoneale, la distanţă: mezenter, mezocolon, fascia perirenală etc. Exsudatul inflamator şi liza necrozelor duce la constituirea de colecţii pancreatice şi peripancreatice acute. Ruperea ductului pancreatic principal sau a ramurilor acestuia prin necroză determină apariţia unor fistule pancreatice, care alimentează colecţiile peripancreatice. Poate fi prezentă ascita pancreatică.

5. Afectarea vaselor mari din retroperitoneu poate fi urmată de tromboze de venă splenică, artera splenică sau portă (cu infarcte splenice sau hipertensiune portală), anevrisme arteriale sau rupturi vasculare, cu hemoragii.

6. La nivelul stomacului, duodenului, intestinului sau colonului transvers, procesul inflamator retroperitoneal extins în mezouri determină tulburări funcţionale, edem, ischemie, hemoragii, necroze, stenoze sau fistule pancreatico-enterale. Obstrucţia biliară poate fi de cauză litiazică sau produsă prin edem pancreatic, necroze şi colecţii.

7. Suprainfectarea zonelor de necroză este urmată de supuraţie, sepsă, şi în lipsa unui control eficient, de şocul septic.

Forme anatomo-clinice de pancreatită acută

Pancreatita acută edematoasă interstiţială. Este forma uşoară de pancreatită acută, cu remisie completă în prima săptămână. Edemul inflamator pancreatic, generalizat sau localizat, determină hipertrofia pancreasului, cu o captare relativ omogenă a contrastului la CTIV. Procesul inflamator se extinde şi la grăsimea peripancreatică, unde sunt prezente uneori colecţii lichidiene, dar fără necroze[12].

Pancreatita acută necrotică. Este forma gravă de pancreatită acută, cu necroze ale pancreasului şi ale grăsimii peripancreatice. Mai rar necrozele sunt limitate doar la grăsimea peripancreatică sau doar la pancreas. Ischemia pancreatică evoluează progresiv în prima săptămână de boală. Zonele de captare redusă a contrastului la CTCI, în primele zile de boală devin progresiv net demarcate şi confluente, şi după o săptămână au semnificaţia de necroze. Necrozele pancreatice şi peripancreatice au o evoluţie variabilă şi imprevizibilă, rămânând solide sau lichefiindu-se, infectându-se sau nu, persistând sau remiţându-se complet.

Necrozele pancreatice infectate. Infectarea necrozelor pancreatice şi peripancreatice, cu apariţia unor zone de supuraţie (puroi), determină creşterea importantă a morbidităţii şi mortalităţii şi rămâne rară în primele două săptămâni de evoluţie a pancreatitei acute. Diagnosticul se face prin evidenţierea CTCI a aerului în afara tubului intestinal, la nivelul necrozelor pancreatice sau peripancreatice. Când persistă dubii sau când este necesară precizarea etiologiei, se face puncţie aspirativă cu ac fin (FNA), cu examen bacteriologic direct (colorații Gram), cultura şi antibiograma. Termenul de abces pancreatic, desemnând situaţia puţin frecventă de "colecţii localizate de material purulent, fără o necroză pancreatică semnificativă" nu s-a impus în terminologia curentă.

Complicaţiile pancreatitei acute sunt generale şi locale.

Complicaţii generale

Pancreatita acută declanşează un răspuns inflamator celular şi umoral sistemic, mediat prin citokine, imunoglobuline, sistem complement, metaboliţi ai acidului arahidonic, pe calea ciclo-oxigenazei sau lipo-oxigenazei, radicali liberi de oxigen, oxid nitric etc., care poate evolua spre sindromul de răspuns inflamator sistemic şi ulterior la insuficienţele de organe, sindromul de disfuncţie multiplă de organe. *Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS)* este caracterizat prin două sau mai multe din următoarele simptome sau semne:

- Hipertermie sau hipotermie (temperatura mai mare de 38°C sau mai mică de 36°C)
- Frecvenţă cardiacă mai mare de 90/min
- Frecvenţă respiratorie mai mare de 20/min, sau $PaCO_2$ sub 32 mmHg
- Leucocitoza >12.000/mm^3, <4000/mm^3 sau >10% forme tinere.

Sindromul de disfuncţie multiplă a unor organe (MODS) este definit ca insuficienţa unor organe, care necesită intervenţia terapeutică pentru conservarea homeostaziei, la un pacient cu o afecţiune acută. În pancreatita acută, MODS este urmarea reacţiei inflamatorii sistemice, autodistructive şi autoîntreţinute, la distanţă, spaţial şi temporal, de agresiunea iniţială. Numărul de organe insuficiente este un factor important de mortalitate.

- Disfuncţia pulmonară apare precoce în SIRS, plămânul fiind un filtru pentru mediatorii inflamaţiei întorşi din circulaţia sistemică. Sindromul de disfuncţie respiratorie a adultului, ARDS, este caracterizat prin hipoxemie refractară la administrarea de oxigen, anomalii ale raportului ventilaţie-perfuzie, edem interstiţial şi alveolar, scăderea capacităţii reziduale funcţionale şi a complianţei pulmonare şi infiltrat difuz la Rx toracic.

- Disfuncţia miocardică în şoc este mai gravă când există afecţiuni cardiace preexistente. Se crede că la pacienţii cu SIRS factorul de necroză tumorală (TNF) are un efect de depresie miocardică.

- Leziunile renale se produc prin ischemie şi inflamaţie. Redistribuţia sanguină din şoc afectează preponderent cortexul superficial, nivel la care leziunile apar precoce. Resuscitarea agresivă şi evitarea medicamentelor nefrotoxice pot limita necroza tubulară acută. La pacientul uremic şi cu tulburări hidro-electrolitice se impune dializa.

- Leziunile gastro-intestinale includ ulceraţii acute gastrice, ocluzie funcţională, colecistită alitiazică etc. Ruperea barierei mucoasei intestinale predispune la translocarea bacteriană şi a toxinelor în circulaţia protală, cu întreţinerea procesului inflamator şi apariţia de infecţii bacteriene.

- Disfuncţia metabolică şi de sinteză hepatică este precoce şi se manifestă prin creşterea bilirubinei, ureei, lactatului seric etc. Celulele Kupffer hepatice au un rol critic în eliberarea de mediatori ai inflamaţiei şi întreţinerea MODS.

- Afectarea SNC se manifestă prin tulburări ale stării de conştienţă, până la comă. Suferinţa SNC poate fi obiectivată prin Glasgow Coma Scale (GCS).

Sepsis se defineşte ca SIRS plus sursa de infecţie documentată prin culturi.

Şocul este caracterizat prin hipotensiune rezistentă la resuscitarea volemică şi asociată cu semne de hipoperfuzie tisulară: acidoză, oligurie, edeme, alterarea senzorialului, hipoxemie etc.

Gravitatea situaţiilor clinice care evoluează cu SIRS şi şoc se apreciază prin scoruri de severitate (de exemplu, Apache II sau Apache III). În practică este frecvent utilizat scorul Marshall, care include parametri respiratori, hemodinamici şi de funcţie renală (tabelul 38.2). Scorul Marshall este simplu şi uşor de repetat la patul bolnavului şi permite o apreciere obiectivă, în dinamică, a evoluţiei pacientului.

Tabel 38.2. Scorul Marshall modificat

Sistem		Scor				
		0	1	2	3	4
Respirator (PaO_2/FiO_2)		>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal* creatinina serică	(µmol/l)	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
	(mg/dl)	≤1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	>4,9
Cardiovascular (presiunea sistolică a sângelui, mmHg)**		>90	<90, cu răspuns la administrarea de fluide	<90, fără răspuns la administrarea de fluide	<90, pH<7,3	90, pH<7,2

Pentru pacienţii neventilaţi, FiO_2 poate fi estimat după formula:

Oxigen suplimentar (l/min):	FiO_2%
Aerul din cameră	21
2	25
4	30
6-8	40
9-10	50

Un scor de 2 sau mai mult pentru orice sistem defineşte disfuncţia organului.
*Scorul pentru pacienţii cu afecţiuni renale cornice se calculează plecând de la valorille iniţiale ale creatininei (se măsoară deteriorarea funcţiei renale indusă de boală).
** Fără susţinere inotropică.

Colecţiile pancreatice şi peripancreatice

Conform clasificării Atlanta revizuită în 2012, colecţiile pancreatice şi peripancreatice acute pot fi strict lichidiene sau provenind din necroze, cu conţinut solid sau solid cu zone lichidiene.

Colecţiile lichidiene peripancreatice acute apar în faza iniţială de evoluţie a pancreatitei acute edematoase interstiţiale. La CTCI colecţia, unică sau multiplă, este omogenă, fără pereţi proprii, delimitată de planurile fasciale normale din retroperitoneu. Rămân de cele mai multe ori sterile şi se remit de obicei spontan. Colecţiile lichidiene peripancreatice nu necesită un tratament specific şi nu constituie factor de gravitate în evoluţia bolii. Atunci când persistă >4 săptămâni se dezvoltă într-un pseudochist pancreatic.

Pseudochistul pancreatic este o colecţie lichidiană peripancreatică şi mai rar, parţial sau în totalitate intrapancreatică, delimitată de un perete bine definit. Conţinutul pseudochistului este strict lichidian, cu un conţinut crescut de enzime pancreatice. Pseudochistul pancreatic este urmarea rupturii ductului pancreatic principal sau a ramurilor acestuia, în absenţa necrozei pancreatice evidenţiabile imagistic, cu piederea

de lichid pancreatic şi persistenţa colecţiei peripancreatice >4 săptămâni. Diagnosticul se face prin CTCI, MRI, EA, sau ecografie endoscopică (EE), ultimele trei mai specifice în documentarea absenţei unor zone solide în conţinutul pseudochistului. Apariţia pseudochistului pancreatic în evoluţia pancreatitei acute este o eventualitate rară.

O situaţie particulară este sindromul de deconectare ductală, survenit la săptămâni după necrozectomia chirurgicală. Necroza de istm sau corp pancreatic izolează o porţiune încă viabilă de glandă, a cărei secreţie se acumulează în spaţiul restant, după necrozectomie.

Colecţiile necrotice acute, conţinând cantităţi variabile de ţesut necrotic şi fluid, se dezvoltă în primele 4 săptămâni de boală la nivelul pancreasului sau ţesuturilor peripancreatice. Pot fi multiple, uneori multiloculate. Survin în evoluţia pancreatitelor acute necrotice, ca urmare a rupturii ductului pancreatic principal sau a ramurilor acestuia în zonele de necroză, şi se pot infecta. Diferenţierea dintre colecţiile lichidiene peripanceratice acute şi colecţiile necrotice acute este dificilă în prima săptămână de boală, ambele având un conţinut fluid la CTCI. După faza iniţială de boală, evidenţierea la CTCI a zonelor de necroză pancreatică şi peripancreatică permit diagnosticul de colecţie acută necrotică. IRM, EA sau EE au o sensibilitate mai crescută în evidenţierea zonelor solide la nivelul colecţiei.

Colecţia necrotică încapsulată ("walled-off necrosis", sechestru pancreatic, pseudochist asociat cu necroza, necroza pancreatică organizată) apare în evoluţia precedentei, când, la >4 săptămâni de la debutul bolii, zonele de colecţii necrotice pancreatice şi peripancreatice sunt izolate de un perete inflamator. Colecţia necrotică incapsulată poate fi unică sau multiplă, la nivelul lojei pancreatice sau la distanţă de aceasta şi se poate infecta. Diferenţierea de pseudochistul pancreatic este făcută de IRM, EA şi EE, care evidenţiază zonele necrotice solide în interiorul colecţiei. Evidenţierea unei comunicări cu sistemul ductal pancreatic este de importanţă terapeutică.

Colecţiile necrotice acute infectate şi colecţiile necrotice încapsulate infectate sunt anunţate de alterarea stării pacientului de evidenţierea aerului în colecţie (în afara lumenului intestinal) la CTCI. Când persistă dubii, diagnosticul de certitudine este pus prin puncţie aspirativă cu ac fin (FNA) şi examen bacteriologic direct, cultura şi antibiograma.

Istoric natural

Boala debutează în momentul apariţiei durerii abdominale şi evoluează în două faze, iniţială şi tardivă.

Faza iniţială, corespunzând primelor două săptămâni de boală, este a răspunsului sistemic la inflamaţia şi necroza pancreatică. Factorul determinant al gravităţii bolii în această fază sunt prezenţa şi durata disfuncţiei unor organe (MODS). Insuficienţa de organ este denumită "tranzitorie" când este mai scurtă de 48 de ore şi "persistentă" când durează mai mult de 48 de ore. Întrucât nu există o corespondenţă între reacţia inflamatorie sistemică şi MODS şi modificările locale induse de pancreatită, documentate imagistic prin CTCI, IRM sau EA, amploarea acestora nu poate constitui un factor de apreciere a gravităţii bolii în prima săptămână de boală.

Faza tardivă este caracterizată prin persistenţa fenomenelor inflamatorii sistemice după primele două săptămâni de boală sau apariţia complicaţiilor locale, la pacienţii cu

forme moderat severe sau severe de pancreatită acută. Chiar dacă persistenţa disfuncţiei de organe (MODS) este principalul factor determinant al gravităţii şi în această fază, complicaţiile locale, documentate clinic, prin examinări de laborator şi imagistice, necesită intervenţii terapeutice specifice şi au un impact important asupra prognosticului pacientului.

Tablou clinic

La majoritatea pacienţilor cu pancreatită acută, debutul bolii este brusc, de obicei după o masă bogată în alcool şi alimente colecistokinetice, cu dureri epigastrice care cresc în intensitate progresiv timp de 30 de minute până la o intensitate insuportabilă, continuă, cu iradiere în spate - "în bară" şi durata mai mare de 24 de ore. Greţurile, vărsăturile şi sistarea tranzitului intestinal pentru materii fecale şi gaze sunt asociate constant. La pacientul în şoc şi cu senzoriu alterat, durerea abdominală poate fi absentă, iar în pancreatita acută postoperatorie mascată de administrarea de antialgice.

Anamneza în vederea identificării etiologiei bolii urmăreşte prezenţa colicilor biliare şi a litiazei biliare, colecistectomia, alte intervenţii chirurgicale sau endoscopice biliare sau pancreatice, consumul de alcool, consumul de medicamente, traumatisme abdominale recente, scăderea în greutate sau alte semne clinice de cancer, istoricul familial de pancreatită.

Examenul fizic evidenţiază starea generală alterată, cu deshidratare, turgor cutanat diminuat şi mucoase uscate, ochi înfundaţi în orbite şi uneori subicter scleral. Examenul abdomenului evidenţiază distensia abdominală difuză, sensibilitatea în etajul abdominal superior şi uneori apărarea musculară. Rareori contractura abdominală generalizată face dificilă diferenţierea de perforaţia gastro-duodenală sau torsiunea de organ. Zgomotele hidroaerice sunt diminuate sau absente. Echimoza periombilicală (semnul Cullen) şi în flancuri (Grey Turner) sunt mai rar evidenţiate. Auscultaţia pulmonară evidenţiază reducerea zgomotelor respiratorii la bazele plămânilor, datorită colecţiilor lichidiene pleurale, în special în stânga. În formele severe de boală, starea generală este profund alterată, cu deshidratare şi aspect toxic, alterarea senzoriului, şoc, insuficienţa pulmonară, insuficienţa renală, sângerările gastro-intestinale, tulburări de coagulare şi tulburări metabolice severe (hipocalcemie).

Amilazele şi lipazele serice sunt crescute. Determinarea lipazemiei este mai utilă întrucât valorile crescute sunt mai persistente şi nu mai puţin influenţate de alţi factori comparativ cu amilazemia (crescută în macroamilazemie, parotidită, pancreatită cronică, carcinoame, ocluzii intestinale, tumori ovariene etc.). Nu există o corelaţie între valorile enzimelor serice şi severitatea pancreatitei. Bilirubina crescută şi valorile ALT mai mari de trei ori decât valorile normale sugerează cauza biliară a pancreatitei (calcul inclavat în papilă). Examinările hematologice şi biochimice în urgenţă, inclusiv testele de coagulare, calcemia, gazele sanguine şi lactatul seric, servesc obiectivării SIRS şi a insuficienţelor de organ. La mai mult de 36 de ore de la debutul bolii proteina C-reactivă (PC-R) cu valori >150 mg/l indică o formă severă de pancreatită şi în dinamică, permite urmărirea evoluţiei procesului inflamator.

Diagnosticul diferenţial în urgenţă se face cu infarctul entero-mezenteric, ulcerul gastric sau duodenal perforat, colica biliară, disecţia anevrismului de aortă, ocluzia intestinală şi infarctul miocardic inferior.

Ecografia abdominală (EA) este efectuată în urgență în primul rând pentru a identifica litiaza biliară. Sensibilitatea pentru litiaza CBP este mică dar specificitatea mare; dilatarea CBP nu este diagnostică pentru litiaza CBP. Când pancreasul se poate vizualiza, apare un volum crescut și hipoecogen, datorită edemului. EA evidențiază și ascita sau pleurezia bazală.

Computertomografia cu contrast intravenos (CTCI) și secțiunile multiple la nivelul lojei pancreatice sunt examinate de elecție ori de câte ori există dubii diagnostice, pentru aprecierea severității bolii sau diagnosticul complicațiilor. Aspectele CTCI de pancreatită acută sunt creșterea în volum a pancreasului prin edem, cu captare inomogenă a contrastului, desen "în șuviță" a țesuturilor peripancreatice și colecții lichidiene peripancreatice. CTCI oferă și indicații privind etiologia pancreatitei acute: litiaza biliară, calcificările pancreatice sugestive pentru pancreatita cronică alcoolică sau de alte cauze, tumori pancreatice, dilatarea ductului pancreatic principal sau dilatarea chistică a acestuia sugestivă pentru neoplasmul mucinos papilar intraductal sau neoplasmul cistic.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), colango-RM (C-RM) și ecografia endoscopică (EE) au avantajul lipsei iradierii și oferă detalii ale anatomiei ductale, informații referitoare la zonele solide de la nivelul colecțiilor peripancreatice sau confirmă prezența litiazei biliare. Nu se fac în mod obișnuit în urgență.

Forme clinice de pancreatită acută

În funcție de gravitate, pancreatitele acute se clasifică în ușoare, moderate și severe.

Pancreatita acută în forma ușoară este caracterizată prin absența insuficiențelor de organ și a complicațiilor locale (pancreatita acută edematoasă interstițială). Diagnosticul imagistic prin CTIV sau IRM nu este de obicei necesar. Pacienții sunt externați în prima săptămână de boală și prognosticul este favorabil.

În forma moderat severă de pancreatită acută sunt prezente insuficiențe de organ tranzitorii, complicații locale și sistemice. Spre deosebire de forma severă, insuficiențele de organ persistă <48 de ore. De exemplu, pacientul cu necroze pancreatice sterile, fără insuficiențe de organ dar cu dureri abdominale persistente, leucocitoză și intoleranță la alimentația orală. Formele moderate de pancreatită acută se remit uneori spontan, de exemplu, colecțiile lichidiene peripancreatice sau insuficiențele tranzitorii de organ. Alteori evoluția este trenantă și necesită intervenții terapeutice multiple, de exemplu, pacientul cu necroze pancreatice extensive și toleranță redusă la alimentația orală sau pacientul cu exacerbarea unor afecțiuni coronariene sau pulmonare preexistente. Mortalitatea în forma medie de pancreatită acută este mult redusă comparativ cu formele severe.

Pancreatita acută în forma severă este caracterizată prin persistența insuficiențelor de organ >48 de ore. Insuficiențele de organ sunt consecința răspunsului inflamator sistemic (SIRS), care atunci când este prezent și persistent de la debutul bolii, anunță forme severe de pancreatită. Insuficiențele de organ pot fi unice sau multiple (MODS), iar la pacienții la care sunt prezente din primele zile de boală, mortalitatea ajunge la 50%. În formele severe de pancreatită, complicațiile locale sunt frecvente, iar necrozele infectate se însoțesc de mortalități foarte mari[31]. Aprecierea severității pancreatitei acute

este uneori dificilă. În absenţa SIRS şi a insuficienţelor de organ, boala poate fi considerată forma uşoară, de pancreatită acută edematoasă interstiţială. Atunci când SIRS şi insuficienţele de organ sunt prezente încă din faza iniţială (din prima săptămână de boală), evoluţia acestora, tranzitorie sau persistentă, este imprevizibilă. În aceste situaţii este preferabil ca boala să fie considerată şi tratată ca formă severă de pancreatită. Evoluţia pacientului este urmărită atent, cu reevaluarea zilnică a severităţii pancreatitei, în funcţie de remisia <48 de ore sau persistenţa >48 de ore a insuficienţelor de organ/scor Marshall.

Utilizate şi consacrate în practica clinică pentru evaluarea severităţii pancratitei acute sunt scorurile Ranson (tabelul 38.3) şi Imre. Valoarea predictivă a acestora este mai mare pentru valori mici (<2, forme uşoare) sau mari (>6, forme severe). Pentru valorile intermediare, corespunzând şi situaţiilor în care diagnosticul de severitate este dificil, valoarea predictivă este redusă, de 40-50%. În plus, numărul mare de parametri utilizaţi şi măsuraţi la intrenare (la distanţa variabilă de debutul bolii) şi la 48 de ore de la internare, a făcut ca acestor scoruri să le fie preferate în prezent scorul Marshall.

Tabelul 38.3. Scorul Ranson

La internare	Vârsta >55 de ani Leucocitoza >16.000/mm^3 Glicemia >10 mmol/l (>180 mg/dl) ALT(TGP) >250 UI/l LDH >350 UI/l
La 48 ore	Calciu seric <2 mmol/l (<8 mg/dl) Scăderea Ht. cu >10% din valorile la internare Creşterea ureei sanguine cu ≥1,8 mmol/l (≥5 mg/dl) după administrarea de fluide i.v. Hipoxemie, cu PaO_2 <60 mmHg Deficit baze >4 mEq/l Retenţie lichidiană >6 litri

Chiar dacă necrozele şi colecţiile pancreatice şi peripancreatice apar precoce în formele moderat severe sau severe de pancreatită acută, documentarea lor imagistică prin CTCI sau RMN nu este indicată în prima săptămână de boală, întrucât gravitatea şi semnificaţia lor este greu de apreciat, extensia nu se corelează cu severitatea SIRS sau MODS şi nu necesită tratamente specifice.

După prima săptămână de boală, evidenţierea imagistică a necrozelor şi complicaţiilor locale prin CTCI, IRM, C-RM, EA sau EE este importantă şi cu semnificaţie terapeutică şi prognostică, tratamentul prompt şi eficient al acestora fiind condiţie a supravieţuirii pacientului.

Tratament

Aprecierea gravităţii bolii, prin evidenţierea SIRS, a insuficienţelor de organ şi a necrozelor pancreatice

După cum s-a văzut, pancreatita acută este o afecţiune cu evoluţie imprevizibilă, de multe ori gravă şi cu prognostic rezervat. Prin urmare, pacientul trebuie internat în spital şi iniţiate investigaţii în vederea precizării gravităţii situaţiei. Pacienţii cu risc

ridicat, peste 55 de ani, cu BMI>30, cu insuficiențe de organ, colecții sau infiltrații pulmonare sau comorbidități importante, vor fi internați în secția de terapie intensivă[34, 35].

Evaluarea gravității bolii în primele 48 ore se face prin evidențierea insuficiențelor de organ prin scorul APACHE II sau, cu acuratețe similară și mai simplu, scorul Marshall sau SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Scorul Ranson poate fi calculat doar după 48 de ore. Un scor de gravitate în creștere anunță forme severe de pancreatită acută. Trebuie subliniat încă o dată că prognosticul pacientului cu pancreatită acută ține în primul rând de prezența sau absența insuficiențelor de organ[36, 37]. Pacienții la care insuficiențele de organ se remit în primele 48 de ore au evoluție favorabilă; la cei la care persistă după 48 de ore, mortalitatea ajunge la 36%. Hematocritul măsurat la 12 ore permite aprecierea volumului de fluide sechestrat în spațiul III patologic și ghidează resuscitarea volemică. După prima zi de internare, proteina C-reactivă (PC-R) cu valori mai mari de 150 mg/l anunță prezența necrozelor.

La sfârșitul primei săptămâni de boală CTCI (fără contrast la creatinina >1,5 mg/dl sau alergie la contrast) evidențiază prezența necrozelor, al doilea factor de gravitate în pancreatita acută[13, 26]. Repetarea CTCI și calcularea în dinamică a indexului CT (tabelul 38.4) de severitate urmărește evoluția bolii și pune în evidență complicațiile locale (colecții, obstrucții biliare sau intestinale, complicații vasculare, ascita pancreatică etc.).

Tabel 38.4. Indice CT de severitate în pancreatita acută

		Aspect CT	Scor
Grad Balthazar	A	Pancreas normal	0
	B	Hipertrofie pancreatică focalizată sau difuză, eterogenitate ușoară	1
	C	Modificări inflamatorii pancreatice și peripancreatice	2
	D	Modificări inflamatorii peripancreatice importante	3
	E	Multiple colecții lichidiene extrapancreatice sau abcese	4
Indice necroză	-	(Arii pancreatice localizate sau difuze de captare diminuată a substanței de contrast i.v.)	0
	33%		2
	50%		4
	>50%		6
Scor total (Grad Balthazar + Indice necroză)			1-10

Pancreatita acută - forma ușoară

Reprezintă 80% din cazuri și evoluează favorabil, cu rezoluția completă a simptomatologiei și normalizarea funcției pancreatice după 5-7 zile. Tratamentul constă în reechilibrare volemică, menținerea valorilor normale ale electroliților și glicemiei, controlul durerii și suportul funcțiilor vitale. Pancreatita acută în forma ușoară nu are indicație chirurgicală.

În mod obișnuit se administrează 3-4 litri de soluție salină izotonă NaCl 0,9% sau Ringer lactat/zi, sub controlul Ht., PVC, pulsului, TA și a debitului urinar (>30 ml/oră). Controlul glicemiei este important și contribuie la reducerea morbidității și mortalității în pancreatita acută. La pacienții fără diabet, glicemia se normalizează după 24-36 de

ore de la debut. Suportul respirator se face prin administrarea de oxigen, cu menţinerea saturaţiei Hb >95%. În prezenţa insuficienţei respiratorii se face Rx toracic pentru a identifica colecţiile pleurale sau semnele radiologice de ARDS. Controlul durerii se face prin administrarea parenterală de analgetice, morfină, petidină, dilaudid sau fentanyl. Aspiraţia nazogastrică este utilă şi contribuie la diminuarea greţurilor, vărsăturilor şi a durerii la pacienţii cu ileus gastric. Este obligatorie profilaxia trombozei venoase profunde[25].

După remisia episodului acut, la 24-36 de ore de la debut, se trece la medicaţia cu antiinflamatoare nesteroidiene. Alimentaţia orală se reia progresiv, în funcţie de toleranţa pacientului. Se fac examinări în vederea elucidării etiologiei: explorări metabolice la pacienţii cu hipertrigliceridemie sau hipercalcemie; evidenţierea litiazei biliare prin EA sau EE. La pacienţii cu pancreatită acută forma uşoară de etiologie biliară se indică colecistectomia laparoscopică cu colangiografie intraoperatorie în cursul aceleiaşi internări, imediat după remisia fenomenelor inflamatorii pancreatice, în general la 3-5 zile de la debut.

Pancreatita acută - forma moderat severă sau severă
Faza iniţială, a primelor două săptămâni de boală

Susţinerea funcţiilor vitale şi tratamentul insuficienţelor de organ sunt principalele obiective terapeutice ale fazei iniţiale a bolii, dominate de procesul inflamator sistemic (SIRS).

Tabloul clinic este dramatic în unele cazuri, necesitând resuscitare volemică agresivă, intubaţia oro-traheală, suportul cardio-circulator cu inotrope şi susţinerea funcţiei renale. Sechestrarea masivă de fluide în spaţiul III patologic face necesară administrarea unor volume mari de fluide (5-10 litri/zi), sub controlul PVC şi a celorlalţi parametri hemodinamici şi respiratori.

La pacienţii cu pancreatită acută în formă severă, cu răspuns insuficient la măsurile de resuscitare sau deteriorare progresivă şi semne de angiocolită acută prin impactare litiazică în ampula Vater (icter, febră, leucocitoză, dilatarea căilor biliare la EA, evidenţierea litiazei coledociene prin CTCI, IRM sau EE) este indicată papilosfincterotomia endoscopică (ERCP) şi extracţia calculilor coledocieni în primele 48 de ore de la debut. Cheia problemei rămâne diagnosticul în timp util şi indicaţia terapeutică corectă, extrem de dificile la pacientul critic, internat în secţia de terapie intensivă[25, 40].

Consumul energetic mare al acestor pacienţi necesită suportul nutriţional încă de la început. Alimentaţia parenterală de durată ne este indicată, datorită costurilor mari, riscurilor infecţiei de cateter şi toleranţei scăzute la glucoză a acestor pacienţi. Este motivul pentru care se recomandă iniţierea cât mai precoce a alimentaţiei enterale, cu multiple avantaje: ieftină, cu risc redus de infecţie, menţine integritatea mucoasei intestinale şi funcţia metabolică hepatică, cu efect favorabil asupra imunităţii şi de atenuarea stresului oxidativ şi a răspunsului inflamator sistemic. Se utilizează sonde nazo-jejunale, conduse distal de unghiul Treitz, sau sonde nazo-gastrice. Sondele jejunale introduse percutan sau operator, prin minilaparotomie sau laparoscopic, sunt mai bine tolerate şi permit suportul alimentar enteral de durată, fără inconvenientele tuburilor introduse nazal.

Utilizarea antibioticoterapiei profilactice la pacienţii cu pancreatită acută în formă severă, în vederea reducerii infecţiilor şi mortalităţii rămâne un subiect controversat.

Şapte trialuri clinice publicate recent, incluzând 404 pacienţi, nu au evidenţiat diferenţe statistic semnificative între pacienţii cu antibioticoterapie profilactică comparativ cu pacienţii fără antibiotic în ceea ce priveşte mortalitatea, necrozele infectate sau infecţiile cu altă localizare. Excepţie face imipenemul, care realizează o reducere semnificativă a infecţiilor necrozelor (fără a influenţa însă mortalitatea).

Faza tardivă, după primele două săptămâni de boală

După primele două săptămâni de la debutul bolii, starea majorităţii pacienţilor cu pancreatită acută moderat severă sau severă, se stabilizează. Fenomenele inflamatorii sistemice se remit progresiv, scade febra, se ameliorează progresiv funcţia ventilatorie (devine posibilă detubarea) şi renală. Se suprimă toate liniile venoase care nu sunt strict necesare, se continuă alimentaţia enterală şi terapia respiratorie, fizioterapia şi mobilizarea pacientului.

Pacienţii cu evoluţie favorabilă fără intervenţii terapeutice sunt cei cu necroze pancreatice şi peripancreatice limitate, confluente şi fără zone de pancreas deconectate (secţiuni complete ale ductului pancreatic principal, care izolează segmente viabile de corp sau coadă pancreatică, a căror secreţie continuă să alimenteze colecţiile peripancreatice). Procesul inflamator pancreatic este izolat, leucocitoza se normalizează, durerile şi febra sunt absente, starea generală se ameliorează cu toleranţa alimentară bună. Spre deosebire de pacienţii cu pancreatită edematoasă interstiţială, pierderea de substanţă pancreatică prin necroză, este urmată de persistenţa unor defecte morfologice sau funcţionale (insuficienţa pancreatică exocrină sau endocrină)[25].

Persistenţa fenomenelor toxice, a febrei, tahicardiei, hipotensiunii şi leucocitozei după a doua săptămână de boală se datorează infecţiei necrozelor sau unor infecţii la distanţă, de cateter venos, pulmonare sau urinare, colecistitei acute sau colitei ischemice. Toate sursele de infecţie sunt evaluate bacteriologic şi tratate corespunzător. Infectarea necrozelor pancreatice se documentează prin CTCI, care evidenţiază aerul extralumenal, la nivelul colecţiilor peripancreatice şi FNAC, cu examen bacteriologic direct (colorație Gram) şi cultura şi antibiogramă[6, 44].

Afirmaţia făcută în 1894 de Werner Koerte "...mai târziu, când putem evidenţia acumularea de puroi la nivelul pancreasului, este indicat tratamentul chirurgical" rămâne de actualitate. În prezenţa infecţiei necrozelor pancreatice se impune debridarea şi drenajul. În ceea ce priveşte momentul necrozectomiei, debridarea precoce, în primele zile de boală, a zonelor de necroză pancreatică, este urmată de mortalităţi prohibitive, mult mai mari decât la pacienţii cu necrozectomie tardivă. În prezent se consideră că la pacienţii cu pancreatită acută în formă severă, intervenţia chirurgicală nu este indicată în primele 14 zile decât în situaţii speciale[8, 47]. În plus, cu cât intervenţia chirurgicală este necesară mai devreme în evoluţia bolii, cu atât este mai mare şansa ca evoluţia ulterioară să fie nefavorabilă şi să fie necesare şi alte intervenţii de debridare şi drenaj.

Diferitele forme de tratament chirurgical sau prin radiologie intervenţională trebuie orientate spre tehnici de prezervare a organului, combinate cu modalităţi de evacuare eficientă a detritusurilor şi exsudatului retroperitoneal în perioada postoperatorie până la vindecare. Standardul pentru necrozele pancreatice infectate este debridarea prin intervenţie chirurgicală deschisă cu drenajul extern[49], cu examen bacteriologic din necroze şi tratamentul cu antibiotic conform antibiogramei.

În prezent câştigă teren tehnicile miniminvazive, atractive la pacienţii fragili, după multe săptămâni de boală, septici şi cu numeroase comorbidităţi, care suportă cu difi-

cultate agresiunile chirurgicale majore. Se face drenajul şi debridarea prin puncţie percutană sub ghidaj CT sau ecografic, laparoscopie (de exemplu, colecţii localizate la nivelul bursei omentale) sau debridare retroperitoneală video-asistată. În varianta de abordare în etape succesive (step-up approach), se începe cu drenaj percutan şi antibioticoterapie, iar în cazul în care acestea sunt insuficiente, se continuă cu necrosectomie retroperitoneală minim-invazivă. Într-o metaanaliză a drenajului percutan ca tratament primar în necrozele infectate sau necrozele sterile simptomatice din pancreatita acută, cuprinzând 11 studii şi 384 pacienţi, intervenţia chirurgicală a fost evitată la 56% din pacienţi, durata drenajului a variat între 16 şi 98 de zile, morbiditatea a fost de 21% (mai ales fistule pancreaticocutanate şi pancreaticoenterice şi sângerări – 0,5% mortale) şi mortalitatea de 17,4%.

Fistulele pancreatico-cutanate persistente după drenajul extern al colecţiilor pancreatice şi peripancreatice se face la 4-6 luni de la constituire, după maturarea traiectului fistulos, prin anastomoza dintre fistulă şi o ansă jejunală în Y à la Roux.

Până în prezent nu s-au adus dovezi clare cu privire la eficienţa vreunei proceduri chirurgicale în reducerea incidenţei insuficienţelor de organ şi a complicaţiilor locale în necrozele neinfectate din pancreatita acută. Prin urmare, pacienţii cu necroze sterile (FNAC negative) trebuie trataţi conservativ, cu intervenţie chirurgicală doar în cazuri selectate, cum ar fi disrupţia postnecrotică a ductului pancreatic principal (aşa-numita "pancreatită persistentă" sau "refeeding pancreatitis") sau stenozele enterale sau ale CBP prin ischemie. Cu toate acestea, toate cazuisticile publicate în literatură cuprind un variabil de necroze sterile "simptomatice". Explicaţia constă în dificultăţile de diagnostic şi decizie terapeutică la pacienţii septici şi cu evoluţie nefavorabilă sub tratamentul conservativ.

La pacienţii cu laparotomie, în vederea necrozectomiei se face colecistectomia când disecţia ligamentului hepatoduodenal este posibilă. La pacienţii cu pancreatită de cauză litiazică se face colangiografia intraoperatorie şi când aceasta nu este posibilă, colango-RM, urmată în caz de litiază a CBP, de ERCP cu sfincterotomie şi extracţia calculilor[25]. În pancreatita acută, forma severă de etiologie biliară, colecistectomia trebuie amânată până la rezoluţia procesului inflamator pancreatic şi restabilirea stării clinice. Sfincterotomia endoscopică poate fi o alternativă la colecistectomie la pacienţii cu risc operator mare, pentru a preveni riscul pancreatitei biliare recurente, chiar dacă există, cel puţin teoretic, riscul infectării unor necroze pancreatice sterile.

Concluzii

La pacientul cu pancreatită acută raţionamentul clinic şi luarea de decizii ridică probleme de mare dificultate pentru echipa medico-chirurgicală. Anamneza sistematică, examenul fizic complet şi creşterea nivelelor serice ale enzimelor pancreatice >3 ori valorile normale, permit precizarea diagnosticului pozitiv. Atunci când persistă dubiile diagnostice, CTIV în urgenţă confirmă diagnosticul de pancreatită acută şi permite excluderea altor situaţii abdominale "catastrofale". Examinările de laborator, monitorizarea parametrilor hemodinamici, respiratori şi a insuficienţelor de organ şi CTCI servesc aprecierii severităţii bolii şi luării deciziilor terapeutice optime. Tratamentul pacienţilor în centre medicale specializate cu resurse adecvate, de echipe multidisciplinare, asigură rezultate terapeutice maxime raportat la severitatea bolii: diagnostic de

calitate, susținerea funcțiilor vitale la pacienții cu insuficiențe viscerale, tratamentul optim al complicațiilor prin tehnici percutane, endoscopice, laparoscopice sau intervenții chirurgicale deschise și suportul nutrițional și metabolic al pacienților pe durata a 3-6 luni, cât durează vindecarea și recuperarea. La pacienții cu pancreatite acute necrotice în forme severe care supraviețuiesc, calitatea vieții este bună, comparabilă cu a pacienților cu pancreatită cronică sau cu alte intervenții chirurgicale pe pancreas.

Bibliografie

1. Howard J.M., ess W. History of the pancreas. New York: 2002.
2. Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F., Fink S.D., Eng K., Spencer F.C. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1974; 139(1):69-81.
3. Bradley E.L., III. Management of infected pancreatic necrosis by open drainage. Ann Surg 1987; 206(4):542-550.
4. Beger H.G., Buchler M., Bittner R., Oettinger W., Block S., Nevalainen T. Necrosectomy and post-operative local lavage in patients with necrotizing pancreatitis: results of a prospective clinical trial. World J Surg 1988; 12(2):255-262.
5. Van Baal M.C., van Santvoort H.C., Bollen T.L., Bakker O.J., Besselink M.G., Gooszen H.G. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. Br J Surg 2011; 98(1):18-27.
6. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G. et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62(1):102-111.
7. Banks P.A., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006; 101(10):2379-2400.
8. Uhl W., Warshaw A., Imrie C., Bassi C., McKay C.J., Lankisch P.G. et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. Pancreatology 2002; 2(6):565-573.
9. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Gut 2005; 54 Suppl 3:iii1-9.:iii1-iii9.
10. Bollen T.L., van Santvoort H.C., Besselink M.G., van Es W.H., Gooszen H.G., van Leeuwen MS. Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. Semin Ultrasound CT MR 2007; 28(5):371-383.
11. Cochior D., Constantinoiu S. [Factors involved in the pathogenesis of acute pancreatitis]. Chirurgia (Bucur) 2010; 105(4):445-453.
12. Singh V.K., Bollen T.L., Wu B.U., Repas K., Maurer R., Yu S et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(12):1098-1103.
13. Balthazar E.J., Robinson D.L., Megibow A.J., Ranson J.H. Acute pancreatitis: value of CT in establis-hing prognosis. Radiology 1990; 174(2):331-336.
14. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Boermeester M.A., Nieuwenhuijs V.B., van G.H., Dejong C.H. et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. Br J Surg 2009; 96(3):267-273.
15. Banks P.A., Gerzof S.G., Langevin R.E., Silverman S.G., Sica G.T., Hughes M.D. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. Int J Pancreatol 1995; 18(3):265-270.
16. Bradley E.L., III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg 1993; 128(5):586-590.
17. Muckart D.J., Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. Crit Care Med 1997; 25(11):1789-1795.
18. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., Bernard G.R., Sprung C.L., Sibbald W.J. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995; 23(10):1638-1652.

19. Lenhart D.K., Balthazar E.J. MDCT of acute mild (nonnecrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. AJR Am J Roentgenol 2008; 190(3):643-649.
20. Pelaez-Luna M., Vege S.S., Petersen B.T., Chari S.T., Clain J.E., Levy M.J. et al. Disconnected pancrea-tic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases. Gastrointest Endosc 2008; 68(1):91-97.
21. Johnson C.D., Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. Gut 2004; 53(9):1340-1344.
22. Singh V.K., Wu B.U., Bollen T.L., Repas K., Maurer R., Mortele K.J. et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7(11):1247-1251.
23. Perez A., Whang E.E., Brooks D.C., Moore F.D., Jr., Hughes M.D., Sica G.T. et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? Pancreas 2002; 25(3):229-233.
24. Andronescu P.D. Pancreatita acută. Bucreşti: Editura Medicală; 2003. 1989-2008.
25. Howard T.J. Acute and Chronic Pancreatitis. ACS Surgery. Principles and Practice. Decker; 2013. 1.
26. Balthazar E.J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology 2002; 223(3):603-613.
27. Miller F.H., Keppke A.L., Dalal K., Ly J.N., Kamler V.A., Sica G.T. MRI of pancreatitis and its complications: part 1, acute pancreatitis. AJR Am J Roentgenol 2004; 183(6):1637-1644.
28. Baron R.L., Tublin M.E., Peterson M.S. Imaging the spectrum of biliary tract disease. Radiol Clin North Am 2002; 40(6):1325-1354.
29. Vege S.S., Gardner T.B., Chari S.T., Munukuti P., Pearson R.K., Clain J.E. et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". Am J Gastroenterol 2009; 104(3):710-715.
30. Mofidi R., Duff M.D., Wigmore S.J., Madhavan K.K., Garden O.J., Parks R.W. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. Br J Surg 2006; 93(6):738-744.
31. Petrov M.S., Shanbhag S., Chakraborty M., Phillips A.R., Windsor J.A. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. Gastroenterology 2010; 139(3):813-820.
32. Spanier B.W, Nio Y., van der Hulst R.W., Tuynman H.A., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch Observational Multicenter Study. Pancreatology 2010; 10(2-3):222-228.
33. Tenner S., Sica G., Hughes M., Noordhoek E., Feng S., Zinner M. et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. Gastroenterology 1997; 113(3):899-903.
34. Lankisch P.G., Pflichthofer D., Lehnick D. Acute pancreatitis: which patient is most at risk? Pancreas 1999; 19(4):321-324.
35. Connor S., Ghaneh P., Raraty M., Rosso E., Hartley M.N., Garvey C. et al. Increasing age and APACHE II scores are the main determinants of outcome from pancreatic necrosectomy. Br J Surg 2003; 90(12):1542-1548.
36. Venkatesan T., Moulton J.S., Ulrich C.D., Martin S.P. Prevalence and predictors of severity as defined by Atlanta criteria among patients presenting with acute pancreatitis. Pancreas 2003; 26(2):107-110.
37. Halonen K.I., Leppaniemi A.K., Puolakkainen P.A., Lundin J.E., Kemppainen E.A., Hietaranta A.J. et al. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. Pancreas 2000; 21(3):266-271.
38. Mortele K.J., Wiesner W., Intriere L., Shankar S., Zou K.H., Kalantari B.N. et al. A modified CT seve-rity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. AJR Am J Roentgenol 2004; 183(5):1261-1265.
39. Rosing D.K., de V.C., Yaghoubian A., Putnam B.A., El M.M., Kaji A. et al. Early cholecystectomy for mild to moderate gallstone pancreatitis shortens hospital stay. J Am Coll Surg 2007; 205(6):762-766.
40. Turcu F. [Minimally invasive approach in gallstone disease complicated with acute pancreatitis]. Chirurgia (Bucur) 2005; 100(1):35-40.

41. Marik P.E., Zaloga G.P. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. BMJ 2004; 328(7453):1407.
42. Eatock F.C., Chong P., Menezes N., Murray L., McKay C.J., Carter C.R. et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2005; 100(2):432-439.
43. Villatoro E., Mulla M., Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;(5):CD002941.
44. Marincas M., Bratucu E., Toba M., Cirimbei C., Paun L. [Surgical approach in acute necrotising pancreatitis]. Chirurgia (Bucur) 2006; 101(3):237-247.
45. Rattner D.W., Legermate D.A., Lee M.J., Mueller P.R., Warshaw A.L. Early surgical debridement of sym-ptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. Am J Surg 1992; 163(1):105-109.
46. Mier J., Leon E.L., Castillo A., Robledo F., Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. Am J Surg 1997; 173(2):71-75.
47. Cochior D., Constantinoiu S., Peta D., Birla R., Pripisi L., Hoara P. [The importance of the timing of surgery in infected severe acute pancreatitis]. Chirurgia (Bucur) 2010; 105(3):339-346.
48. Kellogg T.A., Horvath K.D. Minimal-access approaches to complications of acute pancreatitis and benign neoplasms of the pancreas. Surg Endosc 2003; 17(11):1692-1704.
49. Buchler M.W., Gloor B., Muller C.A., Friess H., Seiler C.A., Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. Ann Surg 2000; 232(5):619-626.
50. van Santvoort H.C., Besselink M.G., Bakker O.J., Hofker H.S., Boermeester M.A., Dejong C.H. et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. New Engl J Med 2010; 362(16):1491-1502.
51. Connor S., Raraty M.G., Howes N., Evans J., Ghaneh P., Sutton R. et al. Surgery in the treatment of acute pancreatitis--minimal access pancreatic necrosectomy. Scand J Surg 2005; 94(2):135-142.
52. Bradley E.L., III, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. Am J Surg 1991; 161(1):19-24.
53. Broome A.H., Eisen G.M., Harland R.C., Collins B.H., Meyers W.C., Pappas T.N. Quality of life after treatment for pancreatitis. Ann Surg 1996; 223(6):665-670.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

39. PERITONITELE

Ion Georgescu, Eugen Georgescu, Ștefan Pătrașcu

Peritonita reprezintă inflamația acută sau cronică a seroasei peritoneale determinată de agenți infecțioși, chimici, traumatici sau de radiații[1]. În practică, prin termenul de peritonită clinicianul înțelege de obicei doar infecția intraperitoneală acută.

Epidemiologie

Deși reprezintă cea mai frecventă patologie întâlnită în chirurgia de urgență, evaluarea epidemiologică exactă a peritonitelor este dificilă, fiind dependentă de o serie de factori etiologici, clinici și terapeutici. Sub raportul incidenței, cea mai frecvent întâlnită formă de peritonită este cea secundară, totalizând peste 95% din cazurile de peritonită acută. Mortalitatea datorată peritonitei a înregistrat o scădere importantă pe parcursul secolului trecut de la 90% până la aproximativ 20%[2]. Limitele între care variază sunt largi, în funcție de etiologie, de la 0,25% în cazul peritonitei apendiculare, până la aproape 50% pentru cea fecaloidă. Studiul CIAOW *(Complicated intra-abdominal infections worldwide observational study)*, publicat în 2014 sub egida Societății Internaționale de Chirurgie de Urgență, incluzând datele a peste 60 de centre medicale din întreaga lume constată o incidență crescută a peritonitelor apendiculare (o treime din numărul total de peritonite secundare)[3]. Un alt studiu multicentric desfășurat în 66 de spitale din Franța (studiul TOP – Étude Observationnelle des Peritonites) publicat în 2009 relevă o repartiție ușor diferită a incidenței formelor clinice de peritonită, cea cu origine colo-rectală ocupând prima poziție cu 32% din cazuri, urmată de forma apendiculară (31% din cazuri) și cea cu origine gastroduodenală (18%), mortalitatea generală fiind de 15%[4].

Etiologie

Din punct de vedere etiopatogenic sunt în prezent recunoscute următoarele tipuri de peritonite (Clasificarea Hamburg modificată):

1. **Peritonite primare**, denumite și primitive sau peritonite bacteriene spontane, în care integritatea tractului gastro-intestinal este păstrată, sursa de contaminare aflându-se la distanță de cavitatea peritoneală. Căile de propagare sunt reprezentate de: calea hematogenă (pentru peritonita primitivă meningococică, pneumococică, stafilococică, streptococică), limfatică (transdiafragmatic de la infecții pleuro-pulmonare), transmurală (migrarea germenilor prin peretele intestinal macroscopic integru) și genitală ascendentă (peritonitele primitive gonococice). Peritonitele primare sunt, cel puțin în faza inițială, monomicrobiene. Germenii frecvent incriminați sunt: pneumococul, meningococul, stafilococul, streptococul, gonococul și Escherichia coli[5].

2. **Peritonite secundare**, în care contaminarea peritoneului este realizată direct, apar în următoarele situații[6]:

- perforații sau procese inflamatorii acute ale viscerelor cavitare: ulcere gastrice sau duodenale, cancere gastrice sau colo-rectale (în cea din urmă situație perforațiile pot fi locale sau diastatice), apendicită acută, colecistită acută, diverticulită colică, boală Crohn etc.;

- peritonite cu origine pelvină: pioovar, piosalpinx, perforații uterine în cursul unor manevre diagnostice sau terapeutice;
- deschiderea unor colecții purulente de la nivelul unor viscere parenchimatoase intra- sau retroperitoneale: ficat, splină, rinichi, pancreas;
- posttraumatice: plăgi abdominale penetrante, cu sau fără interesare viscerală, rupturi ale viscerelor cavitare abdominale, suprainfectarea unui hemoperitoneu;
- postoperatorii: dehiscențe anastomotice, drenaj incorect sau ineficient etc.;
- iatrogene: perforații endoscopice accidentale (după manevre endoscopice exploratorii sau terapeutice), clisme, bujiraj etc.

Peritonitele secundare sunt întotdeauna polimicrobiene, de obicei cu germeni de origine endogenă. Cel mai frecvent întâlniți agenți etiologici sunt Escherichia coli (în cazul bacteriilor Gram negative), *Enterococcus faecalis* (pentru cele Gram pozitive) și *Bacteroides fragilis* (în cazul germenilor anaerobi). Alți germeni implicați în procesul septic peritoneal sunt *Klebsiella, Stafilococul aureu, Pseudomonas, Proteus, Clostridium* și diverse specii de fungi[7, 8].

3. **Peritonite terțiare**

Se manifestă printr-un răspuns inflamator sistemic disproporționat, apărut după o vindecare aparentă a infecției intraperitoneale. Cavitatea peritoneală este sterilă sau colonizată de germeni slab patogenici. Se subclasifică în: i) peritonită fără evidența unor agenți patogeni; ii) peritonită de etiologie fungică; iii) peritonite cauzate de bacterii slab patogenice[6].

4. **Abcesele intraabdominale** pot să apară după oricare dintre cele trei tipuri de peritonite, reprezentând de fapt forma localizată de peritonită. Agenții infecțioși cel mai frecvent implicați sunt similari cu cei întâlniți în peritonitele secundare (*Escherichia coli, Bacteroides* etc.).

Manifestări clinice

Tabloul clinic al peritonitelor prezintă o mare diversitate, oferind caractere semiologice particulare în raport cu etiologia peritonitei și factorii de teren (vârstă, tare organice asociate).

Anamneza furnizează date referitoare la existența unei suferințe anterioare (ulceroasă, biliară, intestinală, genitală, traumatism recent etc.), precum și la episodul actual, în special la modalitatea de debut.

Simptome

Debutul simptomatologiei este de obicei brutal, în plină stare de sănătate aparentă; peritonita poate să apară ca primă manifestare, ca o complicație evolutivă sau ca stadiu final al afecțiunii viscerale incriminate (ulcer gastric sau duodenal, colecistită acută, apendicită acută etc.). Uneori debutul poate fi înșelător, ca în perforația tifică, în perforațiile ileitelor sau recto-colitelor sub tratament cortizonic etc. Nu trebuie uitate, de asemenea, peritonitele în doi timpi, cu debut și evoluție specifică.

Durerea abdominală: este simptomul major, constant, care atrage de obicei atenția, și care prezintă următoarele caractere semiologice:

- *Caracterul* variază în funcție de etiologie: vagă în peritonitele primitive sau în cele genitale, intensă, sub formă de „lovitură de pumnal" în perforația ulceroasă, estompată la pacienții tarați, la vârstnici și la neoplazici, supraadăugată unui fond dureros deja existent în peritonitele postoperatorii (din acest motiv mai greu de diagnosticat).

- *Sediul:* durerea este iniţial localizată la nivelul proiecţiei viscerului lezat (hipocondrul drept pentru peritonita biliară, epigastru în perforaţia ulceroasă, fosa iliacă dreaptă pentru peritonita apendiculară), urmând ca la scurt timp să devină generalizată, sau poate fi difuză de la început. Totuşi, intensitatea maximă a durerii rămâne de obicei la nivelul organului afectat. Este descrisă însă şi o secvenţialitate diferită a caracterului şi sediului durerii, în funcţie de timpul scurs de la debut. Astfel, iniţial aceasta se manifestă ca o durere surdă, imprecis localizată, prin iritaţia peritoneului visceral, pentru ca ulterior să devină mai intensă şi mai bine localizată, odată cu iritaţia peritoneului parietal.

- *Iradierea:* Durerea poate iradia uneori la distanţă, interscapulovertebral sau în umăr, ca expresie a iritaţiei peritoneului diafragmatic.

Anorexia apare precoce în evoluţia peritonitei, prin mecanism reflex central.

Oprirea tranzitului pentru materii fecale şi gaze, inconstantă, este într-o primă fază marca unui ileus dinamic reflex, pentru ca ulterior să fie determinată de supraadăugarea unei ocluzii mecano-inflamatorii prin aglutinarea anselor intestinale.

Diareea apare mai rar, în special la copii, cunoscută ca diaree de iritaţie a Douglasului.

Vărsăturile: sunt frecvente, iniţial alimentare, ulterior bilioase şi în final fecaloide. Persistenţa lor duce la tulburări hidroelectrolitice severe. Aspiraţia lichidului de vărsătură în căile respiratorii poate conduce la pneumopatia de inhalaţie (sindrom Mendelson).

Sughiţul apare tardiv, prin iritaţie frenică şi distensie hidro-aerică a stomacului; poate fi cupat sau prevenit prin montarea unei sonde de aspiraţie digestivă.

Hemoragia digestivă, rar întâlnită de la debut, se exteriorizează prin hematemeză, hematochezie sau melenă, fiind consecinţa gastritei de stres sau ulcerelor gastrice acute.

Semne obiective

Inspecţia surprinde un *pacient anxios, agitat,* în *poziţie antalgică,* cu gambele flectate pe coapse şi coapsele pe abdomen – în „cocoş de puşcă" – *mersul* caracteristic, cu paşi mici, aplecat în faţă. *Abdomenul* este imobil, retractat, iar la pacienţii cu un panicul adipos slab reprezentat se poate observa conturul muşchilor drepţi abdominali. Inspecţia mai poate releva o reducere a amplitudinii *mişcărilor respiratorii,* cu respiraţie rapidă superficială, inspirul profund fiind practic imposibil. Efortul de tuse provoacă durere. *Faciesul* pacientului cu peritonită poate fi cel hipocratic, tipic: palid, ochii înfundaţi în orbite, nas ascuţit, cu bătăi ale aripioarelor nazale, bărbia proeminentă, buze subţiri, uscate, transpiraţii profuze.

Palparea executată cu blândeţe, bimanual, cu pacientul în decubit dorsal cu picioarele flectate, evidenţiază *apărarea musculară,* semn iniţial ce poate fi înlocuit în evoluţie de contractura abdominală, sau care poate persista, în special în formele atenuate de peritonită. *Contractura abdominală* este un semn de mare valoare diagnostică, dar care la pacienţii taraţi, în formele astenice sau hipertoxice, în cazul administrării antibioterapiei sau a morfinicelor poate lipsi, fiind înlocuită de distensie în cadrul aşa-numitelor „peritonite astenice". Atunci când este prezentă, contractura poate fi generalizată (clasicul „abdomen de lemn"), unilaterală (cu deplasarea ombilicului de aceeaşi parte) sau localizată la unul dintre cadranele abdomenului. *Hiperestezia cutanată* este

prezentă în mod frecvent. Au fost, de asemenea, descrise o serie de manevre clinice pozitive la pacientul cu peritonită. Între acestea cea mai cunoscută este *manevra Blumberg*, constând în decompresiunea bruscă dureroasă a peretelui abdominal după o palpare blândă progresivă. Este totuşi puţin specifică, fiind prezentă uneori şi în enterocolite sau chiar în aerocolii marcate.

Percuţia abdomenului este dureroasă (*„semnul clopoţelului"*, Mandel), punând uneori în evidenţă anumite aspecte particulare, utile diagnosticului: *matitate deplasabilă pe flancuri* în situaţia unui revărsat lichidian important, *dispariţia matităţii hepatice* în peritonitele prin perforaţie (în special în ulcerul perforat), timpanismul centroabdominal datorat anselor intestinale destinse.

Auscultaţia, neconcludentă în fazele de debut, relevă absenţa zgomotelor intestinale în fazele avansate – *silenţium sepulcral* (Mondor) – consecinţă a ileusului dinamic.

Tuşeul rectal decelează fluctuenţa şi sensibilitatea dureroasă la nivelul fundului de sac Douglas – aşa-numitul „ţipăt al Douglasului".

Tuşeul vaginal pune în evidenţă aceleaşi modificări ale fundului de sac Douglas, reuşind uneori să obiectiveze etiologia genitală a peritonitei.

Semne generale

Temperatura: Deşi pacienţii hiporeactivi, taraţi, politraumatizaţi sunt frecvent afebrili, în general peritonita evoluează cu o creştere a temperaturii corporale, variind de la subfebrilităţi până la hiperpirexie (rar întâlnită, în special în peritonitele hiperseptice).

Frisonul, atunci când apare, este marcă a bacteriemiei.

Pliul cutanat persistent şi *mucoasele uscate* sunt expresia deshidratării severe.

Explorări paraclinice

Investigaţiile de laborator sunt nespecifice pentru diagnostic, permiţând evaluarea statusului biologic general şi urmărirea evoluţiei în dinamică a pacientului.

Hemoleucograma poate evidenţia o leucocitoză peste 12.000/mmc în cele mai multe cazuri, sau peste 10% forme imature pe frotiul de sânge periferic[9]. Leucopenia (<4000/mmc), atunci când este întâlnită la un pacient cu peritonită, reprezintă un semn de gravitate, fiind expresia unei insuficienţe medulare în contextul unei sechestrări leucocitare la nivelul focarului infecţios. Frecvent pot fi înregistrate valori fals normale ale hemoglobinei şi hematocritului, expresie a hemoconcentraţiei determinate de hipovolemie.

Ionograma este profund modificată, traducând gravele dezechilibre hidroelectrolitice: hipopotasiemia, hipocloremia, hiponatremia apar ca urmare a deshidratării, vărsăturilor şi pierderilor lichidiene în sectorul III Randal, hipocalcemia apare ca urmare a scăderii nivelului seric al parathormonului, hipomagneziemia - consecinţă a hipoparatiroidismului secundar şi a pierderilor digestive (vărsături, aspiraţie digestivă, tulburări ale absorbţiei intestinale etc.).

Glicemia este de obicei uşor crescută, element relativ comun tuturor stărilor septice.

Markerii inflamatori nespecifici: VSH, proteina C reactivă sunt în mod uzual crescuţi.

Funcţia renală este alterată, evidenţiindu-se creşteri ale ureei şi creatininei, ca martori ai instalării insuficienţei renale acute.

Bilanţul hepatic: martorii citolizei (transaminaze, fosfataza alcalină, gamma-GT) pot fi uşor crescuţi, la fel şi bilirubinemia.

Probele de coagulare, efectuate în cadrul bilanţului preoperator uzual, pot fi alterate, în special în fazele tardive, marcând instalarea CID (coagularea intravasculară diseminată).

Investigaţii imagistice

Radiografia abdominală simplă: poate evidenţia pneumoperitoneul, semn patognomonic al perforaţiei viscerelor cavitare şi implicit al peritonitei secundare. Absenţa pneumoperitoneului nu infirmă diagnosticul de perforaţie de organ cavitar dacă celelalte semne sunt prezente. În peritonita în stadiul ocluziv pot să apară şi imaginile hidroaerice.

Ecografia abdominală reprezintă o investigaţie de rutină, neinvazivă, rapid de executat şi eficientă din punctul de vedere al costurilor, utilă în evidenţierea proceselor patologice (în special a colecţiilor lichidiene) din hipocondrul drept, pelvis şi retroperitoneu, permiţând evaluarea dimensiunilor, raporturilor şi formei acestora. Sensibilitatea ei scade în cazul distensiei aerice a anselor intestinale, a existenţei unui panicul adipos abdominal bine reprezentat, a drenurilor sau a pansamentelor[10]. Ultimele ghiduri pentru managementul infecţiilor intraabdominale apărute sub coordonarea Societăţii Internaţionale de Chirurgie de Urgenţă, în 2013, consideră ecografia cea mai bună opţiune diagnostică pentru pacienţii a căror stare generală îi împiedică să părăsească unitatea de terapie intensivă şi care nu sunt programaţi imediat pentru intervenţie chirurgicală, portabilitatea fiind un alt avantaj major al metodei[11].

Tomografia computerizată (CT) abdominală reprezintă investigaţia imagistică de elecţie la pacienţii stabili care nu impun imediat o intervenţie chirurgicală[11, 12]. CT cu substanţă de contrast pe cale intravenoasă şi orală este foarte sensibilă în depistarea colecţiilor intraperitoneale, rezoluţia sa nefiind afectată de gazele intestinale. CT evidenţiază colecţii hipodense, uneori cu o capsulă bine definită, şi bulele de gaz extraluminal, foarte sugestive pentru abces. În această situaţie administrarea de substanţă de contrast intravenos şi oral facilitează diagnosticul, permiţând în acelaşi timp distincţia între ansele intestinale şi cavitatea abcesului. La copii se recomandă precauţie, având în vedere caracterul iradiant al procedurii, fiind de preferat ultrasonografia[11, 12].

Radiografia pulmonară este indicată pentru excluderea afecţiunilor acute toracopleuro-pulmonare, care pot mima tabloul clinic al unei peritonite, asociind o falsă contractură musculară abdominală[13].

Imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) s-a dovedit a fi, în unele studii comparative, superioară tomografiei computerizate prin sensibilitatea superioară în aprecierea limitelor de extensie a inflamaţiei şi delimitarea de structurile învecinate. Mai mult, IRM-ul nu necesită administrarea de substanţă de contrast şi elimină expunerea la radiaţii. Dezavantajele sunt legate de costuri şi de durata procedurii, superioare CT-ului. Atât CT-ul cât şi IRM-ul sunt contraindicate la pacientul instabil, la care diagnosticul clinic de peritonită a fost deja stabilit, în acest caz intervenţia chirurgicală devenind imperios necesară.

Laparoscopia, ca metodă de diagnostic şi tratament, a devenit tot mai importantă în ultimele trei decenii, sensibilitatea sa variind în diverse studii între 86-100%[14, 15, 16].

Alte investigatii

EKG obiectivează modificările electrice date de dezechilibrele electrolitice, precum şi pe cele determinate de un infarct miocardic, fiind esenţială pentru diagnosticul diferenţial.

Puncţia peritoneală simplă sau puncţia-lavaj poate extrage lichid peritoneal, care în funcţie de stadiul evolutiv al peritonitei, variază de la simplu transsudat până la exsudat inflamator bogat în leucocite şi germeni. În cazul peritonitelor prin perforaţie de organ cavitar pot fi extrase bilă, urină, lichid fecaloid etc., orientând diagnosticul etiologic. Puncţia se execută în regiunile în care peretele abdominal este suplu, preferabil sub control ecografic sau CT, evitând defectele parietale (saci de hernie sau eventraţie) sau zonele cicatriceale (unde pot exista aderenţe ale anselor intestinale). De menţionat că o puncţie pozitivă stabileşte diagnosticul, pe când una negativă nu îl poate infirma, tabloul clinic de abdomen acut impunând investigaţii suplimentare.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv

Se bazează pe anamneză, pe existenţa semnelor clinice abdominale şi extra-abdominale, şi pe investigaţiile paraclinice. Elementele cele mai importante pentru orientarea diagnostică sunt cele clinice, reprezentate de durerea brutală, instalată brusc, localizată iniţial la nivelul unui cadran abdominal şi generalizată rapid, însoţită de apărare sau contractură abdominală. Datele oferite de radiografia abdominală simplă (evidenţiind pneumoperitoneul) sau de celelalte investigaţii imagistice pot stabili sau completa diagnosticul.

Diagnosticul etiologic

Chiar dacă în peritonita acută este esenţială stabilirea corectă a indicaţiei operatorii, cunoaşterea diagnosticului etiologic oferă chirurgului o serie de informaţii necesare pentru stabilirea căii şi tipului de abord, precum şi date referitoare la gravitate şi prognosticul vital. Totuşi trebuie subliniat că, în contextul agravării rapide a stării generale specifice stărilor septice, consumarea timpului terapeutic util cu investigaţii centrate pe diagnosticul etiologic reprezintă o eroare, intervenţia chirurgicală impunându-se ori de câte ori există diagnosticul cert de peritonită secundară.

Din punct de vedere etiopatogenic şi clinic distingem următoarele forme:

Peritonite primitive

Peritonita spontană a adultului: apare pe fondul suprainfectării lichidului de ascită, în special la pacienţii cu ciroză hepatică decompensată, fiind favorizată de imunosupresie. Analiza lichidului de puncţie evidenţiază polimorfonucleare >250/mmc, pH acid şi infecţie monomicrobiană, pe mediile de cultura dezvoltându-se de obicei streptococ beta-hemolitic sau diverse specii de pneumococ.

Peritonita spontană a copilului: apare mai frecvent la nou-născut sau în primii ani ai vieţii, în cadrul unui sindrom nefrotic sau al lupusului. Ca şi celelalte forme de peritonită primitivă, această formă este monomicrobiană, germenii implicaţi fiind similari cu cei întâlniţi în peritonita spontană a adultului.

Peritonita pacienţilor cu dializă peritoneală: peritonita reprezintă cea mai frecventă complicaţie a dializei peritoneale, incidenţa acesteia fiind de 1 episod la fiecare 1-3 ani. Contaminarea se produce pe calea cateterelor de dializă, intra- sau perilumi-

nală, germenii cel mai frecvent incriminaţi fiind bacteriile gram-pozitive prezente la nivel tegumentar (*Staphylococcus epidermidis* – în aproximativ jumătate din cazuri şi *Staphylococcus aureus*). Tratamentul este antibiotic, calea de administrare intraperitoneală fiind superioară celei intravenoase.

În funcţie de germenul cauzal sunt descrise următoarele forme: peritonita primitivă pneumococică, streptococică, stafilococică, meningococică, gonococică. Au fost descrise inclusiv peritonite primitive cu aerobacter, enterococ şi *Escherichia coli.*

Peritonita TBC reprezintă o formă particulară de peritonită, debutul fiind torpid, cu febră sau subfebrilităţi, transpiraţii nocturne, astenie fizică marcată, scădere ponderală şi distensie sau împăstare abdominală. Contractura abdominală, deşi posibilă, nu este caracteristică acestei forme. Datele intraoperatorii evidenţiază noduli multipli diseminaţi pe suprafaţa peritoneului şi epiploonului, cu lichid în cantitate moderată în faza „umedă", sau minim, chiar absent, în faza „uscată" – aspect de peritonită plastică. Tratamentul chirurgical se impune în stadiile complicate, perforative sau ocluzive, altfel impunându-se tratamentul etiologic cu tuberculostatice.

Peritonite secundare

Peritonita apendiculară este cea mai frecventă formă etiologică, inflamaţia acută a apendicelui cecal generând peritonita difuză prin două mecanisme patogenice: fie prin propagare de la un apendice flegmonos sau gangrenos, fie prin perforaţia unui apendice gangrenos.

Peritonita prin perforaţie gastro-duodenală constituie a doua cauză de peritonită ca şi frecvenţă în ţara noastră, tabloul clinic fiind unul clasic: debut brusc şi dureri epigastrice sub formă de „lovitură de pumnal", rapid generalizate, însoţite de contractură musculară („abdomen de lemn") şi pneumoperitoneu clinic şi radiologic. Cea mai comună cauză incriminată este perforaţia ulcerului gastric sau duodenal, însă nu pot fi excluse nici cancerul gastric, volvulusul gastric sau gastrita acută flegmonoasă.

Peritonitele biliare sunt cel mai frecvent consecinţa perforaţiei unei colecistite acute, fiind însă descrise forme secundare puncţiilor hepatice, proceselor patologice ale căilor biliare intra- sau extrahepatice, traumatismelor ficatului sau ale CBP. O altă formă etiopatogenică este cea prin permeaţie biliară, fără perforaţie macroscopică aparentă – coleperitoneul – ce apare uneori în contextul unei pancreatite acute.

Peritonita prin perforaţie intestinală apare în următoarele situaţii: strangularea unei anse intestinale, perforaţia diverticulului Meckel, a ansei necrozate în infarctul entero-mezenteric, perforaţia tifică, boala Crohn intestinală, ileita necrozantă acută, perforaţii prin corpi străini deglutiţi etc.

Peritonita prin perforaţie colonică este una dintre formele cele mai grave de peritonită – peritonita stercorală – datorită conţinutului hiperseptic al colonului. Evoluează fie supraacut ca o peritonită hiperseptică, fie sub forma unei peritonite astenice la bătrâni şi taraţi. Peritonita prin perforaţie colonică este consecinţa unei perforaţii locale (diverticulită, volvulus, infarct colonic, colite inflamatorii, cancere, corpi străini etc.) sau diastatice, cel mai frecvent la nivelul ceco-ascendentului, secundare unei obstrucţii distale (de obicei neoplazice)[17].

Peritonita cu origine genitală poate fi generalizată sau localizată la nivelul pelvisului, sub forma unei pelviperitonite. Însămânţarea peritoneului se face prin propagarea unei infecţii genitale sau efracţia unui pioovar sau piosalpinx.

Peritonita postpartum diferă de forma anterioară prin mecanismele etiopatogenice şi prin contextul clinic de apariţie. Este consecinţa unui infarct, perforaţii sau abces uterin.

Peritonitele postoperatorii apar cel mai adesea ca urmare a dehiscenţei unor anastomoze digestive, alte circumstanţe de apariţie fiind lezarea accidentală a CBP, deraparea ligaturii de pe canalul cistic, smulgerea tubului Kehr, lavajul sau drenajul peritoneal inadecvat etc. Diagnosticul este greu de stabilit doar pe baza tabloului clinic, deoarece tratamentul antialgic şi antiinflamator administrat postoperator maschează simptomatologia locală. De aceea, primele semne care atrag atenţia sunt cele generale ale sepsisului: tahicardie, tahipnee, oligo-anurie, stare generală alterată.

Peritonitele posttraumatice, peritonita prin ruptura unor colecţii purulente hepatice, pancreatice, splenice, renale constituie alte variante etiopatogenice posibile.

Peritonite terţiare

Peritonitele terţiare reprezintă peritonite difuze, persistente, apărute atunci când infecţia sau agentul iritant nu pot să delimiteze colecţia datorită scăderii imunităţii gazdei. Răspunsul inflamator nu depinde de patogenitatea germenilor, care este de obicei redusă, ci de răspunsul organismului, care nu poate regla cascada inflamatorie, de aici evoluând spre prăbuşirea mecanismelor de apărare ale gazdei. De cele mai multe ori peritonitele terţiare coincid cu debutul insuficienţei multiple de organe (MODS).

Alte forme de peritonită

i. *Peritonita aseptică sterilă* este de obicei o peritonită chimică sau enzimatică, apărută în contextul contaminării cavităţii peritoneale cu lichid iritant (enzime pancreatice, bilă, suc gastric acid). Se consideră că perforaţiile ulceroase gastro-duodenale cuprind un stadiu iniţial aseptic, ulterior suprainfectarea lichidului peritoneal determinând apariţia peritonitei bacteriene.

ii. *Peritonita periodică*, endemică în bazinul mediteranean, este caracterizată prin inflamaţie peritoneală cu lichid de reacţie aseptic. Răspunde caracteristic la tratamentul cu colchicină.

iii. *Peritonita medicamentoasă* este o formă de peritonită plastică, manifestată prin infiltrarea peritoneului şi aglutinarea anselor, după tratament cu beta-blocante. Incidenţa ei este redusă.

Diagnosticul diferenţial

Se face cu trei grupuri de afecţiuni: abdomenul acut medical, falsul abdomen acut chirurgical şi celelalte afecţiuni din cadrul abdomenului acut chirurgical.

Abdomenul acut medical: cuprinde următoarele entităţi patologice: colici hepatice, nefretice, saturnină, tabetică, ulcerul gastro-duodenal în criză dureroasă sau perforativă, porfiria acută idiopatică, afecţiuni vasculare abdominale (pileflebita, infarctul splenic, renal, tromboflebita splenică, angorul intestinal, aortita abdominală), afecţiuni toxico-metabolice (crize diabetice, hiperlipemia esenţială, periarterita nodoasă, abdomenul acut alergic, acetonemia), epilepsia abdominală.

Falsul abdomen acut chirurgical: infarctul miocardic, pericardite, embolia pulmonară, pleurezii, pneumonii bazale, boli neurologice (tabes, herpes zoster, tumori vertebrale, radiculite, meningo-mielite), febra tifoidă, viroze cu adenită mezenterică, gripa cu manifestări abdominale, toxiinfecţii alimentare etc.

Alte afecţiuni ale abdomenului acut chirurgical: ocluzia intestinală, pancreatita acută, infarctul entero-mezenteric, torsiunile viscerale, hemoperitoneul atraumatic.

Diagnosticul acestor afecţiuni este important datorită conduitei terapeutice specifice pentru fiecare entitate patologică.

Complicaţii

Evoluţia este spre agravare în raport cu vechimea peritonitei. Starea generală satisfăcătoare în primele 6 ore se agravează progresiv, pentru ca după 24 de ore să apară semnele şocului peritonitic, care netratat duce la deces în 2-3 zile. Simptomatologia este uneori estompată pe tot parcursul bolii la bătrâni, la imunodeprimaţi sau la cei cu anumite comorbidităţi severe.

Dacă procesul inflamator sau septic peritoneal nu este descoperit precoce şi tratamentul adecvat nu este iniţiat la timp, atunci vom fi martorii apariţiei complicaţiilor, exprimate prin sindromul de disfuncţie multiplă de organe (MODS). Instalarea MODS are consecinţe dramatice atât pentru posibilităţile terapeutice cât şi pentru prognosticul vital imediat, elementele de obiectivare clinică ale acestuia incluzând:

Tulburări cardio-vasculare: Într-o primă etapă frecvenţa cardiacă creşte, reuşind să menţină tensiunea arterială la valori normale sau chiar uşor crescute. Într-o etapă următoare apar *tahicardia, pulsul rapid şi slab* şi *hipotensiunea arterială*, urmare a hipovolemiei, vasodilataţiei şi scăderii fracţiei de ejecţie ventriculare, tipică fazei hiperdinamice a sindromului de răspuns inflamator sistemic. În faza şocului hiperdinamic întâlnim *extremităţi calde, rozate* pe când în faza hipodinamică extremităţile devin *cianotice* ca expresie a insuficienţei circulatorii periferice[18].

Afectarea funcţiei renale se manifestă prin oligurie sau anurie, expresie a hipovolemiei şi a scăderii perfuziei renale.

Tulburări respiratorii: sunt rezultatul *insuficienţei respiratorii acute*. Aceasta este determinată de *limitarea amplitudinii mişcărilor respiratorii* prin distensia anselor, prezenţa lichidului peritoneal şi contractura musculaturii peretelui abdominal, dar şi de atelectazia consecutivă. De asemenea statusul hipercatabolic determină creşterea necesarului de oxigen la nivel tisular şi *tahipnee* prin mecanism reflex nervos central. Clinic se traduce printr-o frecvenţă respiratorie >20/minut (fără suport ventilator) sau $PaCO_2$ <32 mmHg (ventilaţie asistată).

Afectare neurologică centrală, manifestată prin *tulburări de atenţie, confuzie, agitaţie:* este în special expresia encefalopatiei septice, definită ca o disfuncţie cerebrală multifocală ce însoţeşte o afecţiune infecţioasă. Noţiunea de *encefalopatie septică* exclude existenţa unei infecţii intracraniene (encefalită, meningită), traumatisme cranio-cerebrale sau a unei encefalopatii de altă natură (medicamentoasă, uremică, hepatică etc).

Tulburări neurologice periferice: în special la pacienţii în stare critică, la cei internaţi în secţiile de terapie intensivă, manifestate prin *reducerea reflexelor osteo-tendinoase* ajungând până la *paralizia membrelor*, consecinţă a polineuropatiei septice.

Leziuni mio-articulare: în situaţia persistenţei focarului infecţios peritoneal poate fi întâlnită *miopatia catabolică* (prin rabdomioliză).

Tulburări neuro-psihice: Afectarea neuro-psihică propriu-zisă apare abia în faze tardive, mai ales la pacienţii gravi, internaţi în secţiile de terapie intensivă. Se manifestă prin *agitaţie psihomotorie, anxietate, dezorientare temporo-spaţială, delir*. Factorii care contribuie la apariţia acestei simptomatologii includ hipoxia cerebrală, deshidratarea, medicaţia etc.

Tratament

Tratamentul peritonitelor este complex, particularităţile acestuia fiind legate de etiologie, forma clinică, starea generală, intervalul de timp scurs între debut şi internare, vârstă etc. Se referă la:

- compensarea funcţiilor vitale;
- chimioterapia antimicrobiană;
- tratamentul chirurgical.

1. Compensarea funcţiilor vitale

Reechilibrarea trebuie să răspundă următoarelor deziderate:

- punerea în repaus a tubului digestiv, realizată prin interzicerea alimentaţiei orale, prin aspiraţie digestivă superioară în scopul decompresiunii tubului digestiv, ameliorării ventilaţiei pulmonare şi evitării vărsăturilor şi a riscului de aspiraţie în căile respiratorii;
- reechilibrarea electrolitică, volemică şi energetică. Pentru stabilirea volumelor de perfuzie se ţine cont de datele clinice (diureză, aspiraţie digestivă, temperatură etc.) şi biologice (uree, ionogramă, proteinemie), precum şi de patologia preexistentă. Ghidurile SSC (Surviving Sepsis Campaign) recomandă ca, în cazul pacienţilor cu hipovolemie, reechilibrarea să înceapă cu minim 1000 ml sol. cristaloizi sau 300-500 ml coloizi într-un interval de 30 minute[19];
- atunci când nu răspunde la reechilibrarea volemică, susţinerea tensiunii arteriale şi a funcţiei cardiace se face cu ajutorul medicaţiei vasopresoare: dopamina şi, mai ales, noradrenalina (cu un răspuns superior în hipotensiunea arterială la pacientul septic). Alte vasopresoare folosite în special în şocul septic sunt vasopresina, epinefrina si dobutamina[11, 20];
- transfuzii de sânge şi plasmă: deşi majoritatea pacienţilor evoluează bine la valori ale hemoglobinei de 8-10 g/dl, există unele păreri conform cărora Hb trebuie menţinută la valori de 12-13 g/dl, pentru asigurarea unei rezerve în caz de complicaţii ca şocul septic sau HDS;
- prevenirea şi combaterea insuficienţei respiratorii acute, prin oxigenoterapie, tapotaj toracic, fluidifiante bronşice, ridicarea pacientului în poziţie semişezândă, ajungându-se până la intubaţie oro-traheală şi ventilaţie asistată.

2. Chimioterapia antimicrobiană

Scopul antibioterapiei este de a reduce şi de a controla bacteriemia şi focarele septice metastatice precoce, complicaţiile supurative şi extensia locală a procesului infecţios[21, 22]. Antibioterapia trebuie să răspundă următoarelor deziderate:

- bună penetrabilitate la nivelul focarului de infecţie;
- concentraţii suficient de mari pentru a anihila condiţiile specifice micromediului intraperitoneal, ţinând cont de concentraţia bacteriană crescută, activitatea metabolică, pH-ul, potenţialul redox scăzut, prezenţa ţesutului necrotic şi a produşilor de sinteză ai bacteriilor, factori ce pot altera activitatea agentului antimicrobian. Astfel trebuie avut în vedere faptul că betalactamii sunt mai puţin activi în cazul unor densităţi bacteriene crescute, aminoglicozidele şi clindamicina sunt mai puţin active la un pH acid, aminoglicozidele sunt mai puţin active la potenţiale redox scăzute etc.

Antibioterapia de primă intenţie este administrată empiric, pentru ca ulterior să fie ajustată în funcţie de rezultatele frotiului prelevat intraoperator şi al antibiogramei.

În cazul peritonitelor în faza iniţială, la pacienţi imunocompetenţi sau în peritonite localizate se pot folosi ca agent unic următoarele antibiotice: cefoxitin, ertapenem, moxifloxacin, tigecyclina, sau ticarcilina-acid clavulanic. Ca şi asocieri recomandate sunt citate: cefazolin, cefuroxim, ceftriaxon, cefotaxim, ciprofloxacin sau levofloxacin, oricare în asociere cu metronidazol. În cazurile severe se impun carbapenemi sau monobactami de generaţie mai nouă: imipenem-cilastatin, meropenem, doripenem sau piperacillin-tazobactam. În ciuda acestor recomandări trebuie păstrat un grad de reţinere în folosirea fluorochinolonelor, având în vedere rezistenţa tot mai frecvent întâlnită a E. coli faţă de antibioticele din această clasă[12].

3. Tratamentul chirurgical

Dacă în peritonitele primitive rolul chirurgiei este redus, tratamentul de elecţie fiind cel non-chirurgical, în peritonitele secundare intervenţia chirurgicală este obligatorie şi are caracter de urgenţă majoră, calea de abord fiind cea clasică – deschisă – sau laparoscopică. Tratamentul chirurgical ridică două probleme:

I. *Alegerea momentului operator* depinde de etiologia, vechimea şi stadiul evolutiv al peritonitei precum şi de statusul biologic şi vârsta pacientului. În prezent este unanim acceptat că nicio peritonită secundară nu trebuie operată înainte de instituirea unor minime măsuri de reanimare, necesare stabilizării funcţiilor vitale. Aceste măsuri de reanimare nu trebuie să depăşească 6 ore, peste acest interval devenind ineficiente sau chiar periculoase în contextul clinic dat.

II. *Intervenţia chirurgicală* practicată: indiferent de afecţiunea cauzală, de calea de abord, de tipul sau de amploarea gestului chirurgical, intervenţia chirurgicală trebuie să răspundă următoarelor deziderate:

a. Suprimarea sursei de contaminare a peritoneului;

b. Tratamentul propriu-zis al peritonitei.

Atingerea acestor obiective se realizează prin:

1. Acces optim, care să permită evidenţierea sursei de contaminare, explorarea adecvată a cavităţii peritoneale, evitarea pe cât posibil a contaminării şi difuziunii procesului septic la restul cavităţii peritoneale şi practicarea în siguranţă a intervenţiei chirurgicale propuse. Dacă până nu demult laparotomia mediană largă reprezenta calea de abord preferată (cu excepţia peritonitelor localizate, în care incizia putea fi centrată pe colecţie, şi a peritonitei la copiii până în 3 ani), actual abordul laparoscopic câştigă tot mai mult teren.

2. Explorarea completă şi sistematică a cavităţii peritoneale cu prelevarea de eşantioane multiple din exsudatul peritoneal pentru examen citologic, bacteriologic şi antibiogramă.

3. Suprimarea sursei de contaminare a peritoneului reprezintă cheia succesului intervenţiei chirurgicale, având la dispoziţie diverse procedee chirurgicale, în a căror selecţie trebuie ţinut cont de factori precum: etiologia peritonitei, intervalul debut-internare, statusul clinic şi biologic, comorbidităţi etc.

4. Rezolvarea afecţiunii cauzale: este posibilă doar în anumite situaţii. De exemplu, în peritonita apendiculară şi în cea prin perforaţia colecistului, prin apendicectomie respectiv colecistectomie sunt rezolvate atât sursa de contaminare, cât şi afecţiunea cauzală. În schimb, în ulcerul perforat chirurgul trebuie să aleagă între o intervenţie strict patogenică, de tipul suturii perforaţiei cu epiploonoplastie sau patch-ului cu epi-

ploon (Graham), sau o intervenție care să se adreseze și afecțiunii cauzale: rezecție limitată cu ridicarea leziunii ulceroase și vagotomie. Rezecția leziunii este recomandată ori de câte ori este posibil în cazul tumorilor perforate de colon, în acest caz fiind discutate modalitățile de restabilire a tranzitului intestinal: prin colostomii (terminală, pe baghetă, Wolkmann) sau anastomoză primară (contraindicată de unii autori în cazul peritonitei), protejate sau nu de colo- sau enteroproctii în amonte de anastomoză.

5. Toaleta riguroasă a cavității peritoneale: aspirația și evacuarea colecțiilor, cu lavaj peritoneal abundent (2-3 litri ser fiziologic cald), repetată până la îndepărtarea completă a reziduurilor sau depozitelor de fibrină. Se poate adăuga la serul fiziologic soluție diluată de Betadină (cu rezultate controversate) sau Taurolidină (cu unele rezultate favorabile).

6. Drenajul eficient al cavității peritoneale prin mijloace chirurgicale sau prin ghidaj ecografic sau CT. Drenajul trebuie menținut atâta timp cât este eficient.

7. Închiderea peretelui abdominal: anatomică în peritonitele recente, în strat total, în semilaparostomie cu brățări de politen sau lăsarea deschisă a abdomenului.

Relaparotomiile programate în scopul toaletei peritoneale s-au bucurat inițial de o largă acceptare, pentru ca ulterior să fie descrise complicații precum supurații parietale, eventrații, fistule intestinale, peritonite postoperatorii fungice sau chiar activarea sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS).

Laparoscopia: Ghidurile terapeutice actuale indică abordul laparoscopic în peritonitele apendiculare sau de cauză genitală. În centrele cu experiență în chirurgia laparoscopică se poate recurge la acest tip de abord și în tratamentul perforației ulceroase sau în peritonitele prin perforație endoscopică accidentală, în fazele inițiale[11, 23]. Avantajele metodei constau în reducerea complicațiilor parietale, dureri postoperatorii reduse și durata mai scurtă de spitalizare. Dezavantajele țin de rata mai mare a abceselor reziduale postoperatorii și de riscul potențial al difuzării infecției datorită pneumoperitoneului.

Bibliografie selectivă

1. Dipiro J.T., Howdieshell T.R. Intraabdominal Infections. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et al, eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
2. Weigelt J.A. Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections. Cleveland Clinic Journal of Medicine 74 Suppl 4:S29-37, 2007.
3. Sartelli M., Catena F., Ansaloni L. et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. World Journal of Emergency Surgery 2014, 9:37
4. Gauzit R., Péan Y., Barth X., Mistretta F., Lalaude O. Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. Surg Infect. 2009;10(2):119-27.
5. Nemes R., Georgescu I. Abdomenul acut. In „Urgente medico-chirurgicale" sub redactia A. Enescu, R Nemes, L Chiutu, I Georgescu. Editura Medicală Universitară, Craiova, 2014.
6. Menichetti F., Sganga G. Definition and classification of intra-abdominal infections. J Chemother. 2009 Jul;21 Suppl 1:3-4.
7. Andrei S., Popescu I. Peritonitele acute difuze și localizate. În „Manual de Chirurgie – Volumul II", sub redacția I. Popescu, M. Beuran; Ed. Universitară „Carol Davila", București, 2007.
8. Mazuski J., Solomkin J. Intra-abdominăl infections. Surg Clin N Am. 2009; 89:421–437.

9. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidlines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992, 101:1644-1655.
10. Puylaert J.B., Zant van der F.M., Rijke A.M. Sonography and the acute abdomen: practical considerations. Am J Roentgenol 1997, 168(1):179-86.
11. Sartelli M. et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World Journal of Emergency Surgery. 2013; 8:3.
12. Sartelli M., Viale P., Koike K. et al. WSES consensus conference: Guidelines for first-line management of intra-abdominal infections. World Journal of Emergency Surgery 2011 6:2.
13. Ghelase F., Frujina V., Dumitru M. Peritonitele. În „Chirurgie Generală", sub redacţia F. Ghelase, Ion Georgescu, R Nemes; Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1999.
14. Golash V., Willson P.D. Early laparoscopy as a routine procedure in the management of acute abdominal pain: A review of 1,320 patients. Surg Endosc 2005, 19(7):882-885.
15. Reiertsen O, Rosseland AR, Hoivik B, Solheim K. Laparoscopy in patients admitted for acute abdominal pain. Acta Chir Scand 1985, 151(6):521-524.
16. Majewski W.D. Long-term outcome, adhesions, and quality of life after laparoscopic and open surgical therapies for acute abdomen: Follow-up of a prospective trial. Surg Endosc 2005, 19(1):81-90.
17. Dragomir C., Scripcariu V., Dajbog E. Cancerul de colon. În "Tratat de chirurgie" sub redacţia Irinel Popescu, Vol IX. partea II-a. Editura Academiei Române, 2008.
18. Popescu I., Vasilescu C. Peritonitele, Editura Celsius, Bucureşti, 1998.
19. Emergency Physicians, Canadian Critical Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Respiratory Society, International Sepsis Forum, Japanese Association for Acute Medicine, Japanese Society of Intensive Care Medicine, Society of Critical Care Medicine, Society of Hospital Medicine, Surgical Infection Society, World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine, Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008, 36(1):296–327.
20. De Backer D., Creteur J., Silva E., Vincent J.L. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? Crit Care Med 2003, 31(6):1659–1667.
21. Bohnen J.M.A., Solomkin J.S., Dellinger E.P. et al. Guidelines for clinical care. Anti-infective agents for intra-abdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. Arch Surg 1992; 127:83-89.
22. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2010; 50:133–64.
23. Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections. World Journal of Emergency Surgery. 2010; 19; 5:9.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

40. OCLUZIILE INTESTINALE

Eugen Târcoveanu, Viorel Scripcariu, Alin Vasilescu

Definiție, clasificare

Ocluzia intestinală este un sindrom rezultat în urma opririi tranzitului intestinal *(ocludere = închidere)*[1]. Ocluzia intestinală este o urgență chirurgicală (20% din bolnavii internați cu abdomen acut chirurgical)[2]. Aproape întotdeauna, sindromul ocluziv este grav prin consecințele sale; el necesită diagnostic precoce, terapie de urgență, constând în reechilibrare hidroelectrolitică riguroasă și intervenție chirurgicală al cărui obiectiv este rezolvarea ocluziei.

Clasificarea ocluziilor se poate face după mai multe criterii[3-5]:

A. Din punct de vedere **etiopatogenic**, ocluziile sunt: **dinamice și mecanice.**

Ocluziile dinamice sau funcționale, fără obstacol pe lumenul intestinal, au o etiologie diversă și sunt paralitice (inhibarea contracțiilor musculaturii netede a intestinului) sau spastice, secundare spasmului musculaturii intestinale. O ocluzie funcțională este uneori dificil de diferențiat de una mecanică. Ileusul paralitic sau neurogen se produce prin ineficacitatea peristaltismului. Activitatea motorie a intestinului este diminuată, dar nu abolită integral. Vascularizația nu este compromisă. Ocluzia funcțională poate fi cauzată de o afecțiune inflamatorie a intestinului subțire sau gros, dar poate apărea și reflex (ex. colica renală), remisiunea ei obținându-se prin tratament medical.

Sindromul Ogilvie este o pseudoobstrucție acută a colonului (megacolon acut), în absența oricărui obstacol. Apare la vârstnici, în context medical/chirurgical (postoperator în chirurgia cardiacă, ortopedică, insuficiența cardiacă, hipokaliemia, putând fi incriminate anticolinergice, analgezice opioide, infecția cu *Clostridium difficile* etc.). Se rezolvă prin tratament medical etiologic al ocluziei și decompresiunea colonoscopică. Apariția triadei letale (coagulopatie, acidoză, hipotermie) și sindromul de compartiment abdominal impune gestul chirurgical.

Ocluzia mecanică este dată de existența unui obstacol fizic în calea tranzitului intestinal și reclamă, în marea majoritate a cazurilor, intervenția chirurgicală. **Ocluziile mecanice simple** sunt secundare obstrucției lumenului intestinal, fără interesarea vascularizației, prin obstacole extrinseci (bride, hernii), parietale intestinale (tumori, hematoame) sau intraluminale (polip, fecalom, calcul biliar, bezoar).

B. În funcție de existența suferinței vasculare a intestinului, ocluziile se clasifică în neischemiante și ischemiante, în care vascularizația ansei este afectată de la început prin: volvulus (răsucirea ansei intestinale în jurul axei longitudinale), invaginare (telescoparea intestinului în intestin cu antrenarea mezoului adiacent) și strangulare (constricția intestinului și a mezoului la nivelul unor defecte parietale – hernii, eventrații, hernii interne)[1]. Spre deosebire de ocluzia mecanică simplă în care există un singur punct ocluzal, ocluzia prin strangulare are minim două puncte de ocluzie, fiind mai gravă. Ocluzia în ansă închisă interesează intestinul la două niveluri, conținutul

ansei strangulate neputând circula mici în amonte, nici în aval. Evoluţia ei este spre gangrenă intestinală prin ischemie arterial.

C. Din punct de vedere **topografic** ocluziile intestinale se împart în înalte (ale duodenului şi jejuno-ileonului) şi joase (ale colonului). Ocluziile mecanice interesează, în 70-80% dintre cazuri, intestinul subţire şi, doar în 20-30% colonul. Acest raport scade cu vârsta.

D. Din punct de vedere **evolutiv**, ocluziile cele mai frecvente sunt acute, cu debut brusc, brutal şi evoluţie rapidă (ocluzie prin strangulare); subacute, care se manifestă trenant, cu simptome mai puţin sugestive (diverticulită sigmoidiană, neoplasm de colon), care se vor transforma în acute şi ocluzii cronice, cu evoluţie lentă spre obstrucţie (tumori rectale)[6, 7]. Se mai foloseşte şi denumirea de subocluzie în cadrul proceselor aderenţiale, care jenează, dar nu opresc complet tranzitul intestinal.

E. Clasificarea **chirurgicală** este circumstanţială şi împarte ocluziile în primitive, întâlnite la bolnavii neoperaţi şi secundare, care apar postoperator precoce sau tardive[4].

Epidemiologie

Ocluzia intestinală este cea mai frecventă afecţiune chirurgicală a intestinului subţire şi una dintre afecţiunile frecvente ale colonului. Incidenţa ocluziilor intestinale în ţara noastră este de 21,2‰ de locuitori[8]. Ocluziile pot să apară aproape egal la ambele sexe, pe tot parcursul vieţii, de la nou-născut până la vârstnici. Totuşi, decadele de vârstă cele mai afectate sunt a 5-a şi a 6-a[5]. Herniile şi eventraţiile strangulate furnizează 50% din ocluziile intestinului subţire, în timp ce obstrucţiile tumorale sunt întâlnite în 60% din ocluziile colonului. La nou-născuţi ocluzia este responsabilă de 10% din decese, prin malformaţii congenitale şi hernia[2]. La adult, incidenţa creşte cu vârsta, bridele şi herniile constituind cauzele principale. Frecvenţa ocluziei intestinale creşte după 50 de ani cu un vârf al incidenţei în jurul vârstei de 70 de ani, cauzate de frecvenţa cancerelor digestive şi a diverticulitelor colice.

Etiologie

Bridele, herniile, cancerul şi diverticulita sunt cele patru cauze mai frecvente, responsabile de 80% din ocluziile intestinale ale adultului. **Cauzele ocluziei intestinale mecanice** sunt:

- **intralumenale:** ileus biliar, corpi străini (bezoar), meconiu, fecalom;
- **parietale:** stenoze (congenitală, inflamatorii, ischemice, neoplazice, traumatice), invaginaţie, diverticulită, atrezie sau diafragm congenital, imperforaţie anală;
- **extraparietale:** bride postoperatorii, peritonite, abces, cancer, enterite, hernii interne sau externe, carcinomatoză, volvulus pe bridă congenitală sau postoperatorie, masă intraabdominală (tumoră, abces, chist), pancreas inelar, diverticul Meckel.

În ordinea frecvenţei, cauzele **ocluziilor mecanice simple ale intestinului subţire** sunt:

a. bride (90% din ocluzii la adultul operat abdominal), dar pot apărea şi la bolnavi neoperaţi;

b. tumorile intestinului debutează prin stări subocluzive, care se pot remite spontan, în timp ce neoplaziile extrinseci comprimă lumenul, obstruându-l;

c. corpi străini ingeraţi (mai ales la copii) sau restanţi postchirurgical;

d. ileusul biliar apare prin pasajul unui calcul din căile biliare în intestin, prin fistulă biliodigestivă;

e. inflamaţiile intestinale pot genera ocluzii prin procese de periviscerită şi fibroză;
f. stenozele postradice şi ischemice;
g. fibroza chistică poate da ocluzii parţiale ileale, la adolescent şi adult;
h. hematoamele posttraumatice şi spontane (în terapia cu anticoagulante, hemofilie)[9, 10].

Cancerul este cauza cea mai frecventă a **ocluziei colonului**. Cele mai multe leziuni stenozante se găsesc între unghiul splenic şi rect. O altă cauză de ocluzie mecanică este **diverticulita colică**, cu sau fără formare de abces pericolic.

Manifestari clinice (semen, simptome)

Durerea abdominală, oprirea tranzitului pentru materii fecale şi gaze, vărsăturile şi distensia abdominală (meteorism) sunt cele 4 semne comune întâlnite în toate ocluziile. Examenul clinic permite diferenţierea ocluziilor simple de ocluziile prin strangulare. **În ocluziile** simple, durerea este discontinuă, îmbrăcând caracterul clasic de colică (crampă), cu peristaltism „de luptă", însoţit de zgomote hidroaerice. Ea durează câteva secunde şi se repetă în intervale de câteva minute, fiind reacţia de răspuns a intestinului la prezenţa obstacolului. La inspecţia abdomenului la copii şi la adulţii slabi, examenul clinic al abdomenului evidenţiază mişcările peristaltice. În timp, capacitatea contractilă a intestinului scade şi lasă locul unei jene dureroase, difuze, continue. **În ocluziile prin strangulare** există un fond dureros permanent (de origine ischemică) între paroxismele colicative date de contracţie. Durerea localizată, continuă şi intensă, sugerează o strangulare.

Oprirea tranzitului pentru materii şi gaze este precoce în ocluzia completă. Persistenţa unei emisii de materii, uneori diareice, în cantitate mică, sau de gaze, sugerează o ocluzie incompletă. În ocluziile înalte, bolnavul poate avea iniţial scaun. **Distensia abdominală** este evidentă în ocluzia intestinului distal, absentă în stadiile precoce, este discretă în ocluzia cu ansă închisă, rară şi limitată în ocluziile înalte. **Vărsăturile** sunt precoce, bilioase şi persistente în ocluziile înalte sau tardive în ocluziile distale, fiind la început bilioase şi apoi fecaloide. Vărsăturile precoce în ocluziile joase sugerează o strangulare.

Examenul local arată, la inspecţie, o distensie a abdomenului, cu atât mai redusă, cu cât ocluzia este mai înaltă. Distensia devine evidentă în fazele avansate ale ocluziei. Putem găsi semnul peristaltismului provocat (percuţia peretelui abdominal declanşează unde peristaltice şi zgomote de clapotaj - hidroaerice, mai ales, în ocluziile joase). Auscultaţia descoperă zgomote de filtrare la debutul crizei dureroase. **Tuşeul rectal** poate arăta o ampulă rectală goală, o tumoră rectală, un budin de invaginaţie.

Semnele generale sunt diferite în funcţie de mecanismul de producere şi momentul examinării faţă de debut (vechimea ocluziei)[11]. În ocluziile prin strangulare semnele generale vegetative sunt prezente de la debut: anxietate, paloare, tahicardie, chiar stare de şoc, în timp ce în ocluziile prin obstrucţie şi în cele joase au un caracter estompat la debut. În ocluziile înalte, vărsăturile apar mai rapid (iniţial alimentare, apoi bilioase şi fecaloide) şi se însoţesc de semne generale secundare dezechilibrului hidroelectrolitic, evidente şi în fazele avansate ale ocluziei: tahicardie, hipotensiune, oligurie, sete, torpoare, tegumente uscate, limbă prăjită.

Semnele de gravitate sunt: stare generală alterată (deshidratare, şoc), sepsis (febră, şoc septic cu hipotensiune, tahicardie, oligurie), durere intensă, apărare musculară (peritonism)[9].

Explorările paraclinice cuprind examenele biologice şi imagistice.

Explorările **biologice** apreciază sindromul inflamator (semn de gravitate), starea de deshidratare (ionogramă), bilanţul preoperator complet (hemoleucograma, coagulograma, glicemia, testele funcţionale hepatice, examenul complet de urină, uree, creatinină, CRP, gazele sanguine, EKG, amilaza, lipaza, troponine, grup sanguin). În stadii precoce, examenele de laborator sunt normale, dar, pe măsură ce afecţiunea progresează, apare hemoconcentraţia, leucocitoza şi dezechilibrele hidroelectrolitice, însoţite uneori de creşterea nivelului amilazelor sanguine. Depleţia hidrosodată este responsabilă de efectele sistemice ale ocluziei. Analizele de laborator, prelevate în dinamică, constituie un mijloc de monitorizare a dezechilibrelor biologice ale sindromului ocluziv. Pe lângă depleţiile electrolitice, în ocluziile înalte se înregistrează alcaloză prin hipocloremie şi hipopotasemie şi ulterior, acidoză dată de anaerobioza metabolică şi hipoventilaţie[5]. Insuficienţa renală funcţională este însoţită de creşterea ureei şi a creatininei.

Explorările **radiologice** pot confirma şi clarifica diagnosticul de sindrom ocluziv, conturat deja încă din etapa clinică. **Radiografia abdominală simplă,** în ortostatism sau în decubit dorsal cu rază laterală, pune în evidenţă imaginea caracteristică de nivele hidroaerice, dată de conţinutul lichidian şi gazos al intestinului aflat în distensie deasupra obstacolului. În ileusul paralitic, distensia cuprinde întregul intestin subţire şi colonul sau se localizează într-o regiune a abdomenului în care se găseşte leziunea cauzală, rareori însoţindu-se de nivele care dispar după aspiraţie gastroduodenală.

În obstrucţia mecanică, ansele situate deasupra obstacolului sunt dilatate. Apartenenţa lor la intestinul subţire se presupune prin constatarea prezenţei valvulelor conivente. Intestinul de sub obstacol nu este vizibil radiologic. Ocluziile pe jejun se însoţesc de nivele hidroaerice situate central, la început mici, în "dinte de ferăstrău"[5]. În ocluziile pe ileon, nivelele au aspect în "treaptă de scară", care urcă din fosa iliacă dreaptă spre hipocondrul stâng, sau imagini verticale paralele cu coloana în "tuburi de orgă". Pe colon, nivelele hidroaerice sunt largi, situate transversal, dispuse periferic pe cadrul colic, delimitând haustraţii destinse. Radiografia abdominală pe gol poate evidenţia o **distensie a cecului** în obstrucţiile colonice tumorale stângi, iar în momentul în care diametrul cecului trece de 10 cm, apare pericolul de perforaţie. Radiografia toracică este utilă în diagnosticul diferenţial. **Ecografia** poate identifica o tumoră abdominală, lichid liber sau cloazonat în peritoneu, abces etc.

Tomodensitometria (CT) abdominopelvină (are o sensitivitate de 93,1% şi o sensibilitate de 96,1%) este esenţială în precizarea cauzei ocluziei[10]; se efectuează cu substanţă de contrast, dacă nu există insuficienţă renală sau cu contrast hidrosolubil înghiţit (CT-enterografie)[10]. Pe lângă diagnosticul pozitiv (nivele hidroaerice pe intestinul subţire sau colon), CT abdominal stabileşte diagnosticul etiologic: bridă (joncţiune intestin subţire plat – intestin dilatat), cancer (masă hipodensă, cu priză de contrast periferic), ileus biliar (calcul hiperdens, aerobilie), boală Crohn (îngroşarea peretelui şi a mezoului), carcinomatoză (noduli, lichid liber intraperitoneal), compresiune extrinsecă, corpi străini. CT va identifica şi semnele de gravitate: dilatarea cecului peste 10 cm, lichid liber, pneumoperitoneu, pneumomatoză parietală, aeroportia, îngroşarea peretelui ansei, cu absenţa fixării substanţei de contrast (ischemie), infiltraţia mezoului, dublarea diametrului ansei dilatate, deasupra obstacolului[12].

Colonoscopia, teoretic contraindicată în ocluzia acută, efectuată cu mare prudenţă, poate devolvula un volvus de sigmoid sau dezinvagina o invaginaţie colo-colică, instalate precoce sau permite montarea unei proteze expandabile în ocluziile colice tumorale, care va scoate bolnavul din ocluzie.

Diagnosticul se pune prin examen clinic atent şi examinări complementare paraclinice.

Diagnosticul pozitiv presupune precizarea: diagnosticului de ocluzie intestinală mecanică, localizarea obstacolului (intestin subţire, colon), existenţa sau nu a strangulării, diagnosticul etiologic, diagnostic de gravitate (biologic şi CT)[12].

Diagnosticul diferenţial al ocluziei mecanice se poate face cu boli medicale în care există durere abdominală, dar la care chirurgia este contraindicată (infarct miocardic, pneumonie bazală, colică renală, enterocolită acută, falsul abdomen acut) şi boli chirurgicale, unele cu indicaţie de tratament chirurgical în urgenţă (apendicita acută, colecistita acută, peritonita acută, infarctul enteromezenteric), pancreatita acută, dilataţia acută gastrică, ileus dinamic[11].

Forme clinice

I. Ocluzia prin obstrucţie. A. *Ocluzia prin cancer de colon stâng* poate să apară peste 50 ani, la bolnavi cu antecedente familiale sau personale de cancer colorectal, uneori în context genetic, pe fondul scăderii ponderale şi a unor tulburări de tranzit, care au dureri abdominale slabe, progresive, oprirea progresivă a tranzitului pentru materii şi gaze, vărsături tardive, meteorism important, eventual sânge la tuşeul rectal, cu nivele hidroaerice. CT precizează diagnosticul. Semnele de gravitate impun intervenţia chirurgicală: apărare musculară, durere intensă, sindrom septic (febră, leucocitoză), dilatarea cecului peste 10 cm. După aspiraţie gastrică, abord venos central, se corectează tulburărilor hidroelectrolitice şi se tentează montarea unei endoproteze colice care să scoată bolnavul din ocluzie, iar în caz de eşec se indică tratamentul chirurgical cu exereză colică (colectomie) cu sau fără restabilirea tranzitului (operaţia Hartmann), sau o simplă colostomie de degajare[13].

B. *Ileusul biliar* se întâlneşte mai des la femei, purtătoare ale unei litiaze veziculare vechi şi presupune existenţa unei fistule bilio-digestive. Formă rară de ocluzie mecanică, ileusul biliar apare prin anclavarea unui calcul biliar de mari dimensiuni la nivelul duodenului (sindrom Bouveret), intestinului subţire (cel mai frecvent la nivelul ileonului terminal). Pentru diagnostic este importantă, la o bolnavă vârstnică cu sindrom ocluziv şi suferinţă biliară triada clasică descrisă de Rigler (pneumobilie, anse destinse cu/fără nivele hidroaerice şi calcul ectopic opac). Computer tomografia evidenţiază modificările veziculare, pneumobilia, fistula colecisto-duodenală şi nivelul de impactare al calculului. După o scurtă temporizare în vederea reechilibrării hidroelectrolitice şi acido-bazice, este indicată intervenţia chirurgicală, care are ca obiectiv suprimarea obstacolului – enterolitotomia, urmată de enterorafie. Rezolvarea fistulei bilio-digestive şi colecistectomia sunt deziderate opţionale în funcţie de starea generală a pacientului. Sunt citate cazuri în literatură în care calculii anclavaţi în duoden sau în colon pot fi dezanclavaţi pe cale endoscopică înaltă sau joasă.

II. Ocluziile prin strangulare au debut brusc, cu dureri abdominale continui, vărsături precoce, distensie localizată iniţial, uneori apărare musculară şi stare generală modificată[11].

A. Strangularea constituie *complicaţia majoră a herniilor externe, interne şi a eventraţiilor.* Prezenţa în sacul herniar a unui segment intestinal şi stricţiunea sa antrenează o ocluzie gravă, ce poate conduce rapid (6-8 ore) la necroza ansei herniate (6% din totalul herniilor externe ajung la strangulare). Frecvenţa strangulării variază cu tipul de hernie: 30-40% din cele femurale, 5-8% din cele ombilicale şi 3-5% dintre cele inghinale. În practică, hernia inghinală strangulată este cea mai frecventă. Strangularea herniară apare la orice vârstă, dar se produce mai frecvent la bărbaţii între 40 şi 80 de ani, cu un maxim în decada a şasea. Eventraţiile strangulate au o incidenţă mai mare la femei. Diagnosticul de hernie externă strangulată este evident la purtătorul de hernie, care, spontan sau după un efort fizic prezintă brusc: dureri vii în regiunea herniară cu imposibilitatea reducerii masei herniare, vărsături, meteorism şi întreruperea tranzitului intestinal. Sunt unele *situaţii clinice particulare*, în care diagnosticul de strangulare este mai dificil şi stabilit cu întârziere: femei obeze, în vârstă, purtătoare de hernii femurale, mici; în pensarea laterală, în hernia obturatorie strangulată (durerea iradiază pe faţa internă a coapsei - semnul Romberg), în hernia Spigel. Ocluziile intestinale prin hernie strangulată au indicaţie operatorie imediată.

B. *Ocluzia pe bridă,* cea mai frecventă cauză a ocluziei intestinului subţire presupune existenţa în antecedente a unei intervenţii chirurgicale abdominale clasice sau rar laparoscopice. Se caracterizează prin oprirea tardivă a tranzitului, vărsături precoce, dureri intense, meteorism moderat, abdomen suplu (în afara necrozei), uneori falsă diaree, fără febră, ampulă rectală goală la TR, semne de deshidratare extracelulară, nivele hidroaerice centrale pe subţire. CT poate fi util. Semnele de suferinţă parietală sunt: durere intensă, apărare, sindrom septic, revărsat peritoneal, pneumoperitoneu. După reechilibrare rapidă se intervine chirurgical (lipsa de răspuns la reanimare, suferinţă digestivă) laparoscopic, conversie sau abord deschis, se explorează cavitatea peritoneală, se prelevează lichid peritoneal şi se face tratament chirurgical etiologic (secţiune bride, detorsiune, enterectomie în caz de necroză sau viabilitate incertă a ansei, cu refacerea tranzitului intestinal)[13].

C. *Volvulusul de sigmoid este frecvent la bărbat, după 40 de ani,* torsiunea buclei sigmoidiene fiind favorizată de existenţa unui mezosigmoid lung. Se caracterizează prin debut brusc, pe crize subocluzive în antecedente. La **examenul fizic** se remarcă **asimetria abdomenului**, jumătatea stângă fiind destinsă, iar la percuţie se descoperă o zonă de **timpanism** care merge din fosa iliacă stângă până în hipocondrul drept. Durerea este moderată şi **nu** se observă **unde peristaltice**. Durerea vie, apărarea, febra, hiperleucocitoza şi tahicardia sunt semne care indică necroza ansei. **Examenul radiologic pe gol** arată, în ortostatism, o **buclă cu două nivele hidroaerice** (imagine hidroaerică în W, de dimensiuni mari). **Opacifierea baritată pe cale rectală** evidenţiază terminarea în aspect conic, caracteristic, „în cioc de pasăre" a ansei sigmoidiene.

În afara necrozei, terapia constă în **exuflarea ansei dilatate colonoscopic.** Manevra produce, adesea, detorsionarea, dar recidivele sunt frecvente şi rezecţia secundară de sigmoid este necesară. Intevenţia de urgenţă este inevitabilă în caz de eşec al devolvulării sau în prezenţa semnelor de necroză. Rezecţia ansei necrozate este urmată de restabilirea tranzitului în acelaşi timp sau secundar (Hartmann).

Volvulusul de cec este mult **mai rar**, se observă la tineri şi presupune un **defect de acolare a colonului drept**. Simptomele sugerează volvulusul acut, cu dureri vii,

vărsături, oprirea tranzitului pentru materii şi gaze, meteorism în etajul superior al abdomenului. **Examenul radiologic** arată un **balon enorm, gazos**, în etajul superior al abdomenului, cu nivel hidroaeric unic şi **pune diagnosticul.**

Tratamentul este, în general, **chirurgical**, iar în caz de necroză se impune rezecţia de cec.

D. *Volvulusul intestinului subţire* constă din răsucirea acestuia în jurul axului mezenteric, total sau parţial. La copilul mic, aproape întotdeauna, este un volvulus al ansei ombilicale primitive, datorat lipsei de acolare a mezenterului comun. La această ocluzie participă, alături de intestinul subţire, cecul, colonul ascendent şi treimea dreaptă a transversului. **La adult** se întâlneşte **volvulusul parţial, secundar unui obstacol,** care, fixând intestinul, favorizează torsiunea sa axială. Cel mai frecvent este vorba de bride congenitale (diverticul Meckel) sau câştigate postoperator sau postinflamator, viscero-viscerale sau viscero-parietale. Răsucirea îşi are sediul, aproape întotdeauna, la nivelul segmentului mijlociu sau inferior al jejunoileonului.

Volvulusul intestinului subţire se traduce prin toate semnele de ocluzie a intestinului subţire, prin strangulare. **Durerea este vie, vărsăturile sunt precoce, oprirea tranzitului este completă.** În primele ore se poate observa o balonare discretă, cu sediu periombilical, cu sonoritate timpanică, remitentă la palpare **(semnul von Wahl).** Radiografia abdominală pe gol arată o semilună clară, caracteristică. Diagnosticul se pune pe datele clinice şi pe examenul radiologic. **Terapia este chirurgicală.** În prezenţa unei bride, aceasta se secţionează şi se face detorsiunea ansei. În caz de necroză se practică enterectomie (rezecţie segmentară de intestin) cu refacerea tranzitului în acelaşi timp. Preoperator se face aspiraţie digestivă continuă, reechilibrare, antibioterapie.

E. *Invaginaţia intestinală este un telescopaj al intestinului în lumenul său.* Varietatea cea mai frecventă este întâlnită la sugar. Poate fi ileo-ileală, ileo-cecală, ileo-colică, ileo-cecocolică sau mai rar, colo-colică. **Un sugar de 4-7 luni,** cu stare generală bună până în acel moment, prezintă brusc dureri abdominale paroxistice, însoţite de ţipete stridente, care se succed la intervale de minute, **oprirea tranzitului pentru materii şi gaze, după care, la câteva ore, prezintă un scaun diareic cu mucozităţi şi sânge.** Acest semn pune diagnosticul de invaginaţie, dar este tardiv. Fără tratament evoluţia este fatală. Abdomenul se balonează, temperatura urcă la 40 grade, **starea generală se alterează.** Examenul clinic poate depista „budinul" (cârnat) de invaginare, sub forma unei tumefacţii cilindrice, alungite, situată în epigastru. **Tuşeul rectal** identifică invaginaţia prin prezenţa **sângelui** proaspăt pe degetul explorator. Explorarea radiologică prin clisma baritată, blândă, cu pastă baritată subţire, precizează diagnosticul, prin evidenţierea unei imagini tipice (trident, cleşte de homar, cupă sau cocardă).

Diagnosticul este dificil, dată fiind posibilitatea de a comunica a sugarului, dar debutul brutal, în plină stare de sănătate, şi ţipetele stridente ale copilului, care apar la intervale aproape regulate, sugerează diagnosticul. Sub efectul clismei, invaginaţia se poate reduce. Dacă nu se obţine acest rezultat sau dacă această este doar parţial, se intervine **chirurgical, se dezinvaginează blând,** prin mulgere, nu prin tracţiune, iar dacă nici acest gest nu reuşeşte, se face rezecţie. La adolescent şi adult, invaginaţia este rară, fiind în general, secundară unei tumori, diverticul. Pentru a determina invaginaţia, obstacolul trebuie să fie situat pe un segment neacolat al colonului sau intestinului subţire. **La adult, invaginaţia ileo-ileală şi colo-colică este mai frecventă şi este de**

origine tumorală. Formele acute se traduc printr-un simptom de **ocluzie intestinală tipică**, în care se pot surprinde **semne proprii invaginaţiei:** hemoragie intestinală, decelabilă la tuşeul rectal, palparea tumorii invaginate. Diagnosticul se pune pe semnele clinice de ocluzie şi pe cele specifice de invaginare şi mai ales prin tomodensitometrie (CT).

La adult, invaginaţia necesită terapie chirurgicală. Dacă sunt leziuni parietale întinse sau dacă dezinvaginarea (prin manevre blânde, de mulgere) este imposibilă, se recurge la rezecţie segmentară urmată de restabilirea tranzitului.

Complicaţiile ocluziilor mecanice sunt: **pulmonare** (inundaţie traheo-bronşică – sindrom Mendhelson, insuficienţă respiratorie acută), **renale** (insuficienţă renală acută prin deshidratare) **peritoneale** (perforaţii, infectarea lichidului peritoneal), **şocul hipovolemic şi toxico-septic**, toate explicate prin tulburările fiziopatologice ale ocluziei. Indiferent de natura obstacolului, elementul iniţial al modificărilor fiziopatologice din ocluzia mecanică este reprezentat de distensia intestinală supraiacentă prin acumulare de lichide şi gaze. În prima fază, musculatura intestinală încearcă, prin creşterea peristalticii, să depăşească obstacolul. În fazele avansate de evoluţie, musculatura netedă intestinală suferă o decompensare contractilă cu distensia intestinului. În intestinul ocluzat se acumulează o mare cantitate de gaze şi lichide. Lichidele acumulate deasupra obstacolului sunt cele ingerate de bolnav (mai ales în prima etapă de evoluţie) sau din extravazarea de lichide din circulaţie în intestin, extravazare accentuată şi de vărsăturile repetate ce duc la piederi de electroliţi (cu deshidratare accentuată). După 24-60 de ore are loc o diminuare a resorbţiei şi o creştere a excreţiei de apă şi electroliţi. Lichidul acumulat este izotonic. Lichidele sechestrate în intestin constituie un al treilea sector, inutilizabil. Acestea, refluate în stomac sau la exterior (în cursul vărsăturilor) permit decompresia parţială a intestinului, dar expun la **riscul inundaţiei traheo-bronşice cu pneumonii sau bronhopneumonii de aspiraţie**. Ele determină o scădere a volumului extracelular, interstiţial şi plasmatic cu deshidratare accentuată a bolnavului în timp scurt şi şoc hipovolemic. Şocul agravează ocluzia prin hiperperfuzia intestinului, deja destins. Alcaloza este clasică în ocluziile jejunale, datorită vărsăturilor abundente în acizi şi cloruri. Acidoza metabolică însoţeşte ocluzia intestinului distal prin pierderile de lichide bogate în bicarbonat de sodiu. Presiunea din lumenul unei anse intestinale creşte de la 2-4 mmHg la 10-14 mmHg, iar în timpul undei peristaltice aceasta ajunge la 30-60 mmHg. Hiperpresiunea prelungită din ocluzie produce leziuni parietale intestinale. O presiune de peste 30 mmHg dă stază capilară şi limfatică, iar peste 60 mmHg dă stază venoasă. Peste 100 mmHg apare ocluzia arterială. Hiperpresiunea continuă de peste 20 mmHg conduce, în 10-20 de ore, la stază vasculară, iar după 28 de ore se poate produce necroză intestinală.

Acumularea de lichide şi gaze în ansă antrenează o distensie abdominală, care limitează ventilaţia pulmonară, prin ridicarea diafragmului şi reducerea eficienţei respiraţiei abdominale cu **insuficienţă respiratorie,** mai importantă la vârstnic.

Hiperpresiunea lumenală şi distensia cresc permeabilitatea capilară şi jenează drenajul venos şi limfatic, cu apariţia edemului şi alterarea funcţiei de barieră a peretelui intestinal. Aceasta permite transsudaţia lichidelor, bacteriilor şi a toxinelor bacteriene în cavitatea abdominală. Prin staza materiilor în lumen, în condiţiile de ischemie, are loc o exacerbare a florei microbiene, capabilă de a trece în cavitatea peritoneală, crescând,

astfel, incidenţa **peritonitelor prin perforaţia diastatică şi a infecţiilor postoperatorii** în caz de rezecţie intestinală sau enterotomie de golire. Peritonita care se dezvoltă pe fondul dezechilibrat al bolnavului în ocluzie este gravă.

Perturbările fiziopatologice date de ocluzia colonică sunt similare cu acelea ale ocluziei intestinului subţire, dar se dezvoltă mai lent. **Distensia,** prin acumulare de gaze, este **mai marcată**. Gazele şi lichidele pot forţa valvula ileocecală (care este nefuncţională în 50% din cazuri) şi destind progresiv intestinul subţire, conducând la apariţia de vărsături fecaloide. În absenţa refluxului ceco-ileal ocluzia se produce în "ansă închisă", segmental cel mai expus la distensie este cecul, iar, dacă, diametrul său trece de 10 cm, se poate produce o perforaţie diastatică.

Fără tratament ocluzia mecanică simplă a intestinului subţire se însoţeşte de complicaţii: necroze şi perforaţii diastatice, peritonite, agravarea şocului hipovolemic. Netratată, ocluzia mecanică colică expune la **perforaţii diastatice** şi **peritonite secundare, şoc toxico-septic**. **Ocluzia intestinală** prin strangulare expune frecvent la complicaţii: **peritonita** acută generalizată, **flegmonul piostercoral** prin infectarea lichidului sacului herniar, secundar perforaţiei ansei, infarct enteromezenteric.

Principii de tratament

În momentul în care diagnosticul de ocluzie intestinală mecanică a fost pus clinic, bolnavul este spitalizat în urgenţă, eventual la ATI (prezenţa semnelor de gravitate), nu mai ingeră (regim absolut), se plasează un cateter venos central, se montează o sondă nazogastrică pentru aspiraţie continuă, se administrează oxigen (la nevoie), se face monitorizare cardiotensională, se introduce o sondă urinară cu monitorizarea diurezei, se recoltează sânge şi urină pentru analize (hemoleucogramă, uree, creatinină, glicemie, ionogramă, pH, RA, amilază, lipază, teste hepatice, examen urină, coagulogramă, troponine, grupa de sânge etc.), se face EKG, Rg. toracică şi abdominală pe gol, ecografie şi eventual CT, în caz de diagnostic neclar. Se începe compensarea pierderilor şi tulburărilor hidroelectrolitice prin **reechilibrarea hidroelectrolitică şi metabolico-nutriţională,** care se continuă intra- şi postoperator până la normalizarea probelor biologice şi reluarea tranzitului digestiv. Reechilibrarea, esenţială pentru salvarea unui bolnav aflat în stare de şoc, se face iniţial cu soluţie Ringer lactat sau soluţie NaCl 8,4%, la care se adaugă la nevoie soluţie KCL 7,45% (dacă diureza este normală). Se administrează analgezice (nu opiacee) după ce diagnosticul a fost precizat. Reechilibrarea este condusă în funcţie de datele clinice (TA, puls, PVC, diureză, frecvenţă respiratorie, volumul aspiratului gastric), a datelor paraclinice (Hb, Ht, ionogramă serică, urinară, uree, creatinină, RA, proteinemie). Se recomandă nutriţie parenterală, antibioterapie cu spectru larg şi metronidazol pre-, intra- şi postoperator la ocluziile prin strangulare, la taraţi, diabetici.

În prezenţa semnelor de severitate şi a eşecului tratamentului medical se intervine chirurgical, ideal, sub anestezie generală cu intubaţie oro-traheală. Obiectivul primordial al tratamentului ocluziei mecanice este intervenţia chirurgicală care ridică obstacolul mecanic. Se operează precoce ocluziile cu mecanism ischemic cert sau bănuit şi în urgenţă amânată ocluziile mecanice simple (fără ischemie), la 6-12 ore în caz de dezechilibre minore sau la 24 ore în cazul dezechilibrelor severe care necesită reanimare.

După explorarea blândă clasică, rar laparoscopică[13], se identifică cauza ocluziei, se face un bilanţ lezional atent, apreciindu-se şansele de reversibilitate a zonelor ischemice, în funcţie de peristaltică, coloraţie şi vascularizaţie. În cazul ocluziilor intestinului subţire se practică: secţiunea unei bride, adezioliză, devolvulare, reducerea unei hernii, extragerea unui corp străin după enterotomie, urmată de enterorafie. Dacă se găsesc leziuni ireversibile, se practică enterectomie segmentară până în ţesut sănătos şi restabilirea tranzitului. În ocluziile colice, în majoritatea cazurilor de natură tumorală, se practică rezecţii sectoriale în limite oncologice. În cazul obstrucţiilor pe colonul drept se indică hemicolectomia dreaptă, iar dacă leziunea este nerezecabilă, ileo-transversostomia latero-laterală. În obstrucţiile colonului stâng, conduita clasică constă în operaţii seriate: colostomie de degajare, urmată la 4-6 săptămâni de intervenţie radicală sau operaţia Hartmann (rezecţia colonului cu tumoră, închiderea bontului colic distal şi exteriorizarea celui proximal în colostomie terminală povizorie, urmată de refacerea continuităţii după 2-3 luni). Se poate practica uneori o colectomie subtotală cu refacerea per primam a tranzitului (ileo-sigmoidoanastomoză). Sunt cazuri în care rezecţia este imposibilă şi atunci se apelează la derivaţii externe definitive (anus iliac stâng, anus pe transvers) sau derivaţii interne care scurtcircuitează obstacolul. Postoperator se continuă terapia de reechilibrare, monitorizare, antibioterapia, se instituie profilaxia complicaţiilor tromboembolice, a altor complicaţii medicale sau chirurgicale, alimentaţie parenterală şi se menţine aspiraţia gastrică până la reluarea tranzitului.

Bibliografie

1. Beuran M., Motreanu S. Ocluzia intestinală. În: Brătucu E. (sub red.): Manual de chirurgie pentru studenţi. Ed. Universitară "Carol Davila" Bucureşti 2009; p: 787-800.
2. Târcoveanu E., Lăzescu D. Abdomenul acut chirurgical. Ed. Contact International, Iaşi, 1994, pp. 52-74.
3. Angelescu N. Ocluziile intestinale. În: Angelescu N. (sub red.): Tratat de patologie chirurgicală. Vol. II. Ed. Medicală, Bucureşti 2001; p:2168-2184.
4. Angelescu N. Ocluziile intestinale. În: Angelescu N., Dragomirescu C, Popescu I(sub red.):Patologie chirurgicală pentru admitere în rezidenţiat. Ed. a II-a, vol. II (sub red. N. Angelescu, C. Dragomirescu, I. Popescu). Ed. Celsius Bucureşti 2003; p:866-882.
5. Bancu S. Ocluziile intestinale. În: Popescu I.(sub red). Tratat de chirurgie. Chirurgie Generală (sub red I. Popescu), vol. VIII, partea IB. Ed. Academiei 2008; p:1094-1113.
6. Vereanu I. (sub red). Patologie chirurgicală (tub digestiv, ficat, căi biliare, pancreas, splină, abdomen acut chirurgical). Ed. Tehnoplast Bucureşti, 2000;p:389-400.
7. Popa Fl. Ocluzia intestinală. În: Semiologie şi practică chirurgicală elementară. Ed. Universitară "Carol Davila", Bucureşti 2008, pp. 446-453.
8. Bordoş D., Pantea S. Ocluziile intestinale. În: Caloghera C. Ed. Chirurgie de urgenţă. Timişoara, Ed. Antib 1993; p:320 – 355.
9. Lefevre J., Lefrancois M. Sindromul ocluziv. Elemente specifice. În: Karila L (sub red.): Book Des ECN. Ediţia în limba română. La revue du practicien. Ed. Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca 2011, pp.494-498.
10. Mangram A.J., Hollingworth A., Dzandu J.K. Small Bowell Obstruction. In: Moore L.J. et al. (sub red.) Comon Problems in Acute Care Surgery. Springer Science + Business Media New York 2013;p:317-324.
11. Palade R.Ş. (sub red.): Manual de chirurgie generală. Vol. 2, Ed a II-a, Ed. ALL Bucureşti, 2008;p:440-465
12. Venara A. Guide de l"Interne. Chirurgie digestive. Urgences chirurgicales Ed VG Paris, 2012;p:21-23.
13. Pellenc Q., Tranchant H., Lamazou F. Chirurgie digestive. Ed. Elsevier Masson. Paris. 2008; p:35 - 45.

41. HEMORAGIILE DIGESTIVE

Marius Coroș

Hemoragiile digestive sunt sângerări care își au originea în diverse segmente ale aparatului digestiv putând fi provocate de o multitudine de condiții patologice, existând atât surse superioare de hemoragie (hemoragii digestive superioare, provenite din segmente digestive localizate proximal de unghiul duodeno-jejunal Treitz), cât și inferioare (hemoragii digestive inferioare, din segmente localizate distal de unghiul duodeno-jejunal).

Hemoragia digestivă acută reprezintă o urgență medico-chirurgicală putând pune în pericol viața pacientului. Majoritatea hemoragiilor încetează spontan oferind timp suficient pentru o evaluare amănunțită, un diagnostic corect și un tratament adecvat. Alteori însă, hemoragiile pot fi foarte intense, chiar fudroaiante, necesitând intervenție chirurgicală de urgență.

Numeroase tehnici de investigare și tratament au fost dezvoltate în ultimii 10 ani, endoscopia devenind principalul mijloc de diagnostic și o modalitate de tratament importantă.

I. Hemoragia digestivă superioară (HDS)

Epidemiologie

Pentru SUA, se estimează o incidență de 165 la 100.000 de locuitori pe an[1]. Ulcerul peptic este responsabil pentru mai mult de jumătate din toate episoadele hemoragice[2]. Pentru Europa, incidența este de 48-145 la 100.000 de locuitori pe an[3-5]. Mortalitatea după hemoragia digestivă a rămas aproape neschimbată în ultimii 25 de ani, fiind de 8-14%, dar în sângerările severe se poate ridica până la 25-50%[5-7].

Etiologie

Aproape două treimi din sângerări sunt cauzate de patologia acido-peptică (ulcer peptic, gastrită, esofagită), 10-15% secundar hipertensiunii portale (varice esofagiene și gastrice), iar restul au cauze mixte (tumori, sindromul Mallory-Weiss etc.)[4].

În tabelul de mai jos (tabelul 41.1) sunt redate principalele cauze ale hemoragiilor digestive superioare.

Tabelul 41.1 - Cauze de HDS

Ulcerul peptic	**Malformații arteriale sau venoase**
1) Idiopatic	1) Angioame idiopatice
2) Indus medicamentos	2) Sindrom Osler-Rendu-Weber
a) Aspirina	3) Leziunea Dieulafoy
b) Antiinflamatorii nesteroidiene	4) Ectazii vasculare antrale (watermelon stomach)
3) Infecțios	5) Telangiectazii induse de radiații
a) Helicobacter pylori	6) „Blue rubber bleb nevus syndrome"
b) Cytomegalovirus	**Traumatice sau postoperatorii**
c) Herpes simplex virus	1) Sindromul Mallory-Weiss

4) Ulcerul de stres 5) Sindromul Zollinger-Ellison **Esofagita** 1) Peptică 2) Infecţioasă a) Candida albicans b) Herpes simplex virus c) Cytomegalovirus d) Altele e) Indusă medicamentos (Alendronat, Tetraciclină, Qinidină, Clorură de potasiu, Aspirină, Antiinflamatorii nesteroidiene) **Hipertensiunea portală** 1) Varice esofagiene 2) Varice gastrice 3) Varice duodenale Gastropatia din hipertensiunea portală	2) Corpi străini ingeraţi 3) Anastomoze chirurgicale 4) Fistulă aorto-enterică **Tumori** 1) Benigne a) Leiomioame b) Lipoame c) Polipi (hiperplastic, adenomatos, hamartomatos) 2) Maligne a) Adenocarcinom b) Leiomiosarcom c) Limfom d) Sarcom Kaposi e) Carcinoid f) Melanom g) Metastaze **Altele** 1) Hemobilia 2) Hemosucus pancreaticus

Tablou clinic

Principala manifestare clinică este *hemoragia* digestivă exteriorizată sub diverse forme, asociată cu simptomele şi semnele *şocului* hemoragic în hemoragiile masive (tegumente palide, transpirate reci, puls rapid slab perceptibil, respiraţie superficială, hipotensiune arterială, sete, confuzie, anxietate, leşin, pierderea conştienţei). Manifestările clinice ale unei hemoragii depind de: cantitatea de sânge pierdut, ritmul sângerării, continuarea sângerării sau recidiva ei, nivelul anterior al hemoglobinei sanguine, starea aparatului cardiovascular şi bolile asociate. În general, o pierdere de 400 - 500 ml de sânge nu provoacă manifestări clinice deosebite, dar o pierdere de peste 1500 ml poate produce şocul hipovolemic sau chiar decesul în cazul hemoragiilor fudroaiante (exemplu fistule aorto-enterice).

Hemoragia digestivă se poate manifesta sub următoarele forme:

• *Hematemeză şi melanemeză,* care indică o hemoragie digestivă superioară, situată deasupra ligamentului Treitz. Hematemeza, exteriorizată prin vomismente indică o sângerare bruscă dintr-o sursă arterială sau varice esofagiene. Vărsătura "în zaţ de cafea", sau melanemeza, indică o hemoragie care şi-a micşorat debitul sau a încetat, iar aspectul specific se datorează conversiei hemoglobinei în hematină de culoare maro sub acţiunea acidului gastric.

• *Hematochezia*, pasajul de sânge proaspăt prin rect, indică de obicei o hemoragie inferioară, dar poate fi şi rezultatul unei hemoragii digestive superioare în cantitate mare, ca urmare a unui pasaj intestinal rapid.

• *Melena*, scaunul de culoare neagră, gudronată, cu miros fetid, indică în mod tipic o hemoragie gastrointestinală superioară, dar sursa hemoragiei poate fi şi intestinul subţire sau colonul drept. Pentru a se produce melenă sunt necesari 150-200 ml sânge, care se transformă sub acţiunea sucurilor digestive şi a bacteriilor intestinale. Melena poate continua câteva zile după ce hemoragia a încetat. De menţionat că un scaun negru, negativ la testele de hemoragie ocultă, poate rezulta prin ingestia de fier, bismut şi o varietate de alimente.

• *Hemoragia digestivă masivă* este considerată atunci când sângerarea este însoțită de șoc, sau hipotensiune ortostatică, scăderea hematocritului este de 6-8%, sau minim două unități de transfuzie de sânge sunt necesare. Definiții alternative care ar putea fi mai utile în situații acute includ[8-10]:

- Un necesar de transfuzie de sânge mai mare de 150 ml pe minut;
- Înlocuirea a mai mult de 50% din volumul de sânge în 3 ore sau mai puțin;
- Înlocuirea întregului volum de sânge, sau transfuzia de 10 sau mai multe unități de sânge într-o perioadă de 24 ore[11].

• ***Hemoragia ocultă*** este o pierdere de sânge prin scaun de sub 50 de ml, în timp ce hemoragia manifestă este de peste 50-100 ml/zi.

Explorări paraclinice

Teste de laborator. Oricărui pacient cu hemoragie digestivă i se vor recolta analize de sânge care vor cuprinde obligatoriu hemoleucograma, coagulograma, biochimia și grupul sanguin cu Rh. Un hematocrit <30% indică o anemie severă. Determinarea hematocritului după o pierdere sanguină rapidă nu este un indiciu sigur, deoarece sunt necesare peste 72 de ore pentru reechilibrarea totală față de hematocritul inițial. Nivelul hemoglobinei trebuie monitorizat în evoluție. În afară de acestea, modificările formulei leucocitare și a trombocitelor pot da indicii importante asupra afecțiunilor hematologice coexistente favorizante ale HDS. Coagulograma (TS, TC, timp de protrombină, index de protrombină, timpul de tromboplastină activată și parțial activată, fibrinogen) este de asemenea importantă pentru evidențierea tulburărilor de coagulare de diverse cauze (supradozare de anticoagulante, coagulopatii, hepatopatii etc.). Valoarea ureei sanguine crește de obicei după câteva zile de la debutul unei HDS și se datorează digestiei sângelui. Un raport mai mare de 36 între uree și creatinină, la un pacient fără insuficiență renală, este sugestiv pentru HDS. Hiperglicemia poate fi prezentă prin mecanism compensator suprarenalian în șoc. Testarea funcției hepatice este de asemenea necesară pentru calcularea scorului Child-Pugh la pacienții cirotici. Determinarea din scaun a hemoragiilor oculte este un test screening (cancer colorectal) utilizat mai ales pentru hemoragiile digestive oculte.

Investigații endoscopice. Metoda de diagnostic cea mai sigură în HDS este *endoscopia digestivă superioară* (esofago- gastro- duodenoscopie). Examinarea endoscopică adecvată necesită un pacient stabil la care s-au îndepărtat sângele și cheagurile din stomac și la care nu s-a folosit recent substanță de contrast baritată. Endoscopia va fi efectuată cât mai rapid în cazurile cu afectare hemodinamică (hematemeză, hematochezie). Endoscopia poate preciza sediul hemoragiei, sursa acesteia, poate preleva biopsii și totodată poate reprezenta o metodă de tratament foarte eficientă în oprirea hemoragiei. Endoscopia este o metodă invazivă de diagnostic care este grevată de anumite riscuri, mai mari în timpul examinării de urgență, acestea putând fi reprezentate de: perforație, aspirație, inducerea hemoragiei, tulburări de ritm cardiac, hipotensiune, hipoxie etc. Clasificarea endoscopică Forrest a HDS este utilă în selectarea pacienților pentru tratament endoscopic sau chirurgical (tabelul 41.2)[12-14].

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul 41.2 - Clasificarea Forest şi indicatori de prognostic

Clasificare	Incidenţa resângerării	Necesitatea tratamentului chirurgical	Mortalitate
Tip I: Sângerare activă Ia: Sângerare în jet Ib: Sângerare continuă, în pânză	55-100%	35%	11%
Tip II: Stigmate de sângerare recentă IIa: Vas de sânge vizibil, nesângerând IIb: Cheag de sânge aderent IIc: Hematină la baza ulcerului	20-50%	10-34%	7-11%
Tip III: Leziuni fără stigmate de sângerare recentă	5-10%	0,5-6%	2-3%

Videocapsula endoscopică este o metodă mai nouă de investigare utilizată mai ales pentru hemoragiile digestive inferioare oculte şi în special cele provenite din intestinul subţire[15]. Eficienţa în detectarea stigmatelor de hemoragie digestivă superioară este asemănătoare cu cea a endoscopiei, dar mai scăzută în depistarea sursei hemoragice. Ea poate fi o metodă utilă în stratificarea riscului la pacienţii cu HDS[16, 17] şi poate fi aplicată la pacienţii cu comorbidităţi la care endoscopia ar fi prea riscantă.

Investigaţii imagistice. *Ecografia abdominală cu ecodoppler* este utilă mai ales în hemoragiile digestive superioare variceale putând da informaţii importante despre morfologia ficatului şi starea sistemului port. *Angiografia* este utilizată în special pentru hemoragiile severe de origine necunoscută (leziunea Dieulafoy, hemosuccus pancreaticus etc.), fistulele arterio-portale şi hemobilie, putând reprezenta o soluţie minim invazivă de stopare a hemoragiei prin embolizare. *Tomografia computerizată cu substanţă de contrast* oferă informaţii utile despre afecţiuni asociate HDS (tumori, ciroză, hernie hiatală etc.) şi poate evidenţia fistule aorto-enterice.

Alte investigaţii. Se vor efectua electrocardiograma (ECG) pentru a depista aritmiile sau alte boli cardiace, în special infarctul miocardic acut din cauza hipotensiunii, precum şi alte investigaţii în funcţie de bolile asociate.

Diagnostic

Diagnosticul de HDS se bazează pe triada clasică: anamneză, examen clinic şi investigaţii. De multe ori anamneza şi istoricul bolii oferă informaţii preţioase orientând diagnosticul în faza pre-endoscopică. Dacă pacientul a mai prezentat o hemoragie dintr-o sursă cunoscută, există 70% şanse că hemoragia să fie din aceeaşi sursă. Un bolnav cirotic cunoscut, cu mare probabilitate sângerează din varice esofagiene rupte; un ulceros cunoscut, din ulcerul gastroduodenal. Se acordă o atenţie deosebită autoadministrării de medicamente deoarece există o relaţie importantă între hemoragia severă şi folosirea aspirinei sau a altor antiinflamatorii nesteroide mai ales la vârstnici. Zgomotele intestinale intense indică de obicei o sursă superioară a hemoragiei. Durerea, în general, indică o leziune de mucoasă ca în ulcerul gastroduodenal. Vărsătura dinaintea unei hemoragii sugerează un sindrom Mallory-Weiss. Examenul fizic poate evidenţia un traumatism, o diateză hemoragică sau stigmate ale unei hepatopatii cronice. Culoarea şi cantitatea aspiratului gastric şi a scaunului sunt sugestive şi oferă date importante pentru diagnostic.

Diagnosticul de HDS este în general simplu în prezenţa hematemezei şi melanemezei, acestea indicând clar o sursă digestivă superioară. Dacă HDS este manifestă doar prin melenă sau hematochezie, prezenţa sângelui în aspiratul gastric indică de asemenea o sursă superioară de hemoragie, însă absenţa sângelui în aspirat nu o exclude. Hemoragia ocultă în schimb ridică problemele cele mai dificile de diagnostic. Stabilirea sursei hemoragiei se bazează în principal pe explorarea endoscopică.

Datorită diferenţelor importante în abordarea terapeutică, diagnosticul trebuie să stabilească dacă este vorba de o HDS variceală sau non-variceală şi de asemenea stratificarea bolnavilor în funcţie de severitatea sângerării şi a riscului de resângerare.

Evaluarea cantitativă a hemoragiei şi înlocuirea sângelui pierdut constituie aspectele acute cele mai importante ale terapiei pacienţilor cu HDS. Majoritatea complicaţiilor care survin sunt secundare efectelor hipovolemiei pe diversele organe şi sunt agravate de prezenţa unei ateroscleroze sau a leziunilor de organ preexistente. De regulă, pierderea sanguină este subestimată. Estimarea cantităţii de sânge pierdut necesită o evaluare precisă a semnelor vitale, a presiunii venoase centrale, a hemoglobinei şi hematocritului şi un anumit grad de experienţă clinică. Indicatori ai unei hemoragii masive sunt:

1. Tahicardia de repaus (peste 100 bătăi/min);
2. Ortostază: creşterea pulsului cu peste 20 bătăi/min, scăderea presiunii sistolice cu peste 20 mmHg, scăderea presiunii diastolice cu peste 10 mmHg;
3. Acidoză;
4. Azotemie (creşterea ureei sanguine cu peste 40 mg/100 ml fără afectare renală preexistentă);
5. Necesar de transfuzii de peste o unitate la 8 ore sau 6 unităţi în total;
6. Hematochezie din sursă digestivă superioară;
7. Imposibilitatea de a clarifica sângele roşu proaspăt din lavajul gastric;
8. Continuarea hemoragiei sau resângerării în timpul endoscopiei.

Aproximativ un sfert din pacienţii cu HDS internaţi în secţia de terapie intensivă (TI) sunt de risc scăzut şi pot fi trataţi în alte secţii de spital. Riscul crescut implică asocierea: vârstă peste 60 de ani, comorbiditate semnificativă, coagulopatie, instabilitate hemodinamică, semne de hemoragie activă şi sângerare secundară asociată altor boli[18, 19]. Aceşti pacienţi vor fi internaţi în TI şi supuşi manevrelor endoscopice diagnostice/terapeutice de urgenţă. Serviciile chirurgicale şi radiologia intervenţională vor fi alertate pentru evaluări posibile. În scopul de a standardiza şi de a îmbunătăţi managementul acestor pacienţi au fost dezvoltate diferite sisteme de scor prognostic (Rockall, Blatchford şi Baylor) pentru a identifica acele persoane cu risc ridicat care necesită tratament (transfuzie, endoscopic sau intervenţie chirurgicală) sau cu risc de recidivă şi deces. Scorul Rockall[20] bazat pe criterii clinice şi endoscopice la pacienţi cu antecedente de HDS oferă o predictibilitate a recidivei hemoragiei şi severităţii acesteia (tabelul 41.3).

Pacienţii cu scoruri de până la 2 au o rată a recidivei de 5,3% şi o mortalitate de 0,2%[21]. Aceştia vor fi monitorizaţi pentru scurt timp şi vor fi externaţi precoce din serviciul de TI. Pacienţii cu scor Rockall 3 sunt susceptibili să evolueze nefavorabil şi necesită profilaxia recidivei hemoragice. Predictibilitatea riscului hemoragic permite selectarea cazurilor care se pretează la tratament endoscopic intervenţional, precum şi a celor care necesită supraveghere continuă în TI.

Pacienţii cu semne ale unei hemoragii recente, cum ar fi sângerarea activă, vas vizibil sau cheag aderent, sunt predispuşi în 50% din cazuri să resângereze în lipsa intervenţiei terapeutice endoscopice. Ulcerele anterioare de pe mica curbură a stomacului şi cele de pe faţa posterioară a duodenului sunt susceptibile să producă o HDS datorită vascularizaţiei arteriale bogate.

Tabelul 41.3 - Scorul de severitate Rockall[20]

Variabilă	Scor			
	0	1	2	3
Vârsta	<60	60-79	>80	
TA şi Puls	Fără şoc TA ≤100 mmHg Puls ≥100	TA ≥100 mmHg Puls ≤100	TA >100 mmHg	
Comorbidităţi	Fără comorbidităţi majore		Afecţiuni renale Cardiopatie ischemică Cancer digestiv Alte comorbidităţi majore	Insuficienţă renală Insuficienţă hepatică Metastaze
Diagnostic	Sindrom Mallory-Weiss Fără leziuni identificate şi fără semn de hemoragie recentă	Toate celelalte diagnostice		
Semne majore de hemoragie recentă la endoscopie	Fără hemoragie activă sau doar pată întunecată la endoscopie		Sânge în tractul digestiv superior, tromb aderent, vas vizibil sângerând	

Principii de tratament în HDS

În principiu, orice pacient cu HDS este considerat o urgenţă medico-chirurgicală şi se va interna în spital (la secţia chirurgie, gastroenterologie sau terapie intensivă în funcţie de risc) pentru investigaţii şi tratament. Nu trebuie uitat faptul că o hemoragie oprită la un bolnav stabil hemodinamic poate recidiva.

Terapia intensivă a pacientului cu hemoragie digestivă severă. Principalele obiective terapeutice sunt menţinerea perfuziei şi oxigenării tisulare prin restaurarea volumului de sânge şi oprirea hemoragiei[10].

Managementul hemoragiilor digestive severe presupune[9]:

1. Aprecierea debutului şi severităţii hemoragiei
2. Resuscitare şi stabilizare:

• Abord venos adecvat (două canule intravenoase de diametru mare, venă centrală dacă este necesar, în caz de infarct sau ischemie severă miocardică, cateter de arteră pulmonară)

• Asigurarea unei ventilaţii şi oxigenări adecvate

• Refacerea volumului circulant. Regula generală de "3-la-1": *înlocuiţi fiecare mililitru de sânge pierdut cu 3 mililitri de soluţii cristaloide*[22]

- Începerea transfuziei de sânge şi derivate
- Corectarea coagulopatiilor
- Menţinerea normotermiei
- Evaluarea răspunsului terapeutic şi monitorizare (tensiunea arterială şi modificările ei în ortostatism, pulsul, hematocritul, debitul urinar, presiunea venoasă centrală sau debitul cardiac)

3. Endoscopie diagnostică:
- Pregătire pentru panendoscopie de urgenţă
- Identificarea şi localizarea sângerării
- Stratificarea riscului resângerării

4. Endoscopie terapeutică - scopuri:
- Controlul unei hemoragii active sau al leziunilor cu risc mare
- Minimizarea complicaţiilor legate de tratamentul endoscopic
- Tratamentul unei hemoragii persistente sau recidivate

5. Investigaţii radiologice sau alte consulturi

Examinarea fizică, istoricul şi lavajul gastric se vor efectua simultan cu iniţierea resuscitării. Se va perfuza soluţie salină în ritm rapid pentru a menţine presiunea sistolică peste 100 mmHg şi pulsul sub 100/min. Pacienţii vor fi transfuzaţi cu masă eritrocitară, trombocitară şi plasmă necesare pentru menţinerea Htc peste 24%, a numărului de trombocite peste 50.000 şi a timpului de protrombină sub 15".

Chirurgul şi gastroenterologul vor examina cât mai curând bolnavul pentru a stabili diagnosticul şi terapia adecvată. Pacienţii admişi la TI vor fi monitorizaţi pentru presiunea sanguină la fiecare 5 min dacă sunt instabili, sau la o oră dacă sunt stabili. Se va monitoriza ritmul cardiac pentru aritmii şi frecvenţa cardiacă. Determinările de Htc se fac la 4-6 ore până la stabilizarea lui. Monitorizarea cu cateter Swan-Ganz nu este necesară, exceptând pacienţii cu istoric de insuficienţă cardiacă congestivă sau maladii cardiace instabile. Pacienţii peste 60 de ani vor fi evaluaţi pentru infarct miocardic prin ECG şi determinări de creatinkinază.

Criteriile unui prognostic favorabil sunt[23]:
- vârsta sub 75 de ani
- lipsa bolilor instabile concomitente
- lipsa ascitei
- timp de protrombină normal
- presiunea sistolică la o oră de la prezentare de peste 100 mmHg
- aspirat gastric fără sânge proaspăt la o oră de la prezentare

Aspiraţia şi lavajul gastric se practică în scop diagnostic şi monitorizare a sângerării, de pregătire a stomacului în vederea endoscopiei şi terapeutic hemostatic. Contraindicaţii ale intubaţiei nasogastrice sunt[24, 25]:
- Absolute
  - Traumatisme severe ale feţei
  - Chirurgie nazală recentă
- Relative
  - Coagulopatii
  - Varice şi stricturi esofagiene
  - Ligatura elastică recentă a varicelor esofagiene

BCU "CAROL DAVILA" UNIVERSITY LIBRARY

- Fractură de bază de craniu
- Ingestia de substanţe caustice

Lavajul gastric în scop hemostatic se efectuează cu apă de robinet sau ser fiziologic[26]. Utilizarea lichidului de spălătură refrigerat nu aduce beneficii deoarece prelungeşte timpul de sângerare[27-29] deşi reduce pe moment secreţia acidopeptică şi fluxul sanguin gastric[30, 31]. Adăugarea de vasoconstrictoare (adrenostazin), soluţii astringente şi alcalinizante la soluţia de lavaj nu aduce vreun beneficiu în plus. În majoritatea cazurilor de HDS din ulcere şi gastrită medicamentoasă, hemoragia poate fi stopată prin această metodă. Se continuă lavajul până la clarificarea lichidului şi sonda nasogastrică se lasă pe loc deoarece resângerarea este oricând posibilă. În caz de eşec al stopării hemoragiei, se continuă cu hemostaza endoscopică sau chirurgicală la nevoie.

Pacienţilor cu hemoragie masivă, care nu pot fi stabilizaţi în secţia de terapie intensivă, li se vor face explorare chirurgicală de urgenţă, fie fără endoscopie de urgenţă prealabilă, fie cu endoscopie de urgenţă efectuată pe masa de operaţie.

Intervenţia farmacologică

Terapia medicală în HDS este direcţionată pe una din următoarele trei entităţi:

1. Creşterea pH-ului gastric: antagonişti ai receptorilor H2, antiacide, somatostatină, secretină
2. Inducerea vasoconstricţiei splanhnice cu reducerea fluxului sanguin către vasele rupte în procesul patologic: lizin-vasopresina, glycin-vasopresina, somatostatina
3. Inhibarea dizolvării cheagului cu antifibrinolitice (acid tranexamic)

Odată stabilită sursa hemoragiei, măsurile terapeutice diferă fiind adaptate fiecărui caz în parte în funcţie de etiologie.

A. *Hemoragia din ulcerele gastro-duodenale (UGD)*

Ulcerele gastro-duodenale reprezintă cauza principală a HDS şi 50-75% din totalul hemoragiilor[32-35].

Sângerarea poate proveni de la vasele mici ale ţesutului de granulaţie inflamator sau dintr-un vas mai mare din craterul ulceros ca urmare a eroziunii peretelui său. De obicei, ulcerul duodenal posterior cauzează sângerare masivă prin erodarea arterei gastroduodenale. Indicatorii de prognostic conform clasificării Forest ai aspectului endoscopic sunt redaţi în tabelul 41.2. Pacienţii cu risc redus pot fi externaţi în aceeaşi zi cu endoscopia şi alimentaţi în primele 24 ore, reducându-se astfel şi costurile directe (cu spitalizarea) şi indirecte (concedii de boală)[36]. Sunt cunoscuţi următorii factori de prognostic nefavorabil pentru hemoragiile din UGD, care dau o morbiditate şi mortalitate crescute[37-39]:

- vârsta peste 60 de ani
- boli medicale coexistente
- şoc sau hipotensiune ortostatică
- coagulopatie
- debut hemoragic intraspitalicesc
- necesar mare de transfuzii de sânge
- evidenţierea de sânge proaspăt pe sonda nasogastrică
- ulcer gastric înalt pe mica curbură (adiacent arterei gastrice stângi)
- ulcer de bulb duodenal posterior (adiacent arterei gastroduodenale)
- evidenţiere endoscopică a hemoragiei de tip arterial sau vas vizibil

Tratamentul hemoragiilor din ulcerele peptice este complex şi constă în terapie medicamentoasă, endoscopică şi la nevoie chirurgicală.

a. *Terapia medicamentoasă.* În cazurile cu hemoragie acută, un inhibitor de pompă de protoni (IPP) este administrat imediat după tratamentul endoscopic. De exemplu, Pantoprazol i.v. în bolus 80 mg urmat de o perfuzie de 8 mg pe oră. În cazul în care nu a apărut o resângerare în primele 24 de ore, pacientului i se administrează Pantoprazol 40 mg/zi sau Omeprazol 20 mg/zi[40-42]. Antagonişti ai receptorilor H2 nu sunt recomandaţi în tratamentul pacienţilor cu hemoragie digestivă superioară acută[43].

Somatostatinul şi analogul său retard *Octreotid* au avantajul că reduc fluxul sanguin splanhnic, inhibă secreţia acidă gastrică şi au efecte citoprotectoare. Ele pot fi folosite ca terapie adjuvantă înaintea endoscopiei în doze de 250 micrograme Somatostatin bolus i.v., urmată de administrare orară a aceleiaşi doze, în perfuzie timp de 3-7 zile. Doza pentru Octreotid este de 50-100 micrograme bolus urmată de 25 micrograme pe oră timp de 3 zile[44-47].

Toţi pacienţii cu HDS ar trebui să fie testaţi pentru Helicobacter pylori şi să primească tratament de eradicare în cazul în care infecţia este prezentă[43].

b. *Hemostaza endoscopică* este cea mai eficientă metodă nechirurgicală de hemostază în ulcerele sângerânde. Pacienţii care beneficiază de hemostază endoscopică sunt cei care prezintă un risc crescut de resângerare şi cei la care endoscopia evidenţiază o hemoragie arterială activă, un vas vizibil sau un cheag aderent. Obiectivul hemostazei endoscopice este de a coagula sau tromboza vasul erodat. Aceasta poate fi obţinută prin diverse modalităţi:

- cu *dispozitive termice* variate: sondă de contact (electrocoagulare mono-, bi- sau multipolară şi termocoagulare) sau dispozitive de *fotocoagulare* laser. Aceste dispozitive sunt eficiente în coagularea arterelor de până la 2 mm diametru. Resângerarea este posibilă în 2-10% din cazuri[48, 49];
- prin *injectare de agenţi chimici*, cum ar fi Adrenalină, Polidocanol sau alcool. Este o metodă eficientă şi puţin costisitoare, dar cu risc de resângerare în 20% din cazuri[50];
- *mecanică* prin aplicarea de hemoclipuri având avantajul că nu produce distrugeri tisulare şi un risc scăzut al perforaţiei. Resângerarea este posibilă în 2-20% din cazuri[51, 52];
- aplicarea endoscopică de *cleiuri de fibrină* care induc hemostaza şi previn recidiva[53, 54].

c. *Terapia chirurgicală.* Procedurile chirurgicale în situaţii de urgenţă ar trebui limitate la hemostază în condiţii de siguranţă. Asocierea altor proceduri de reducere a secreţiei acidopeptice sunt inutile ca urmare a utilizării inhibitorilor ai pompei de protoni. Indicaţii absolute de tratament chirurgical sunt[55]:

- Eşecul tratamentului endoscopic
- Instabilitate hemodinamică susţinută în ciuda resuscitării
- Hemoragie recurentă după stabilizarea iniţială (până la două tentative de hemostază endoscopică)
- Şoc asociat cu hemoragii recurente
- Sângerări reduse, dar persistente, care necesită mai mult de trei unităţi de sânge pe zi.

Indicaţiile relative ale tratamentului chirurgical sunt:

- Un grup de sânge rar
- Refuzul transfuziei
- Pacient în urgenţă cu şoc
- Vârsta înaintată
- Boli asociate severe
- Ulcer peptic cronic cunoscut ca origine a sângerării

Aceste criterii se aplică, de asemenea, la pacienţii vârstnici care nu suportă resuscitarea prelungită, cantităţi mari de transfuzii şi hipotensiunea arterială prelungită.

Procedeul chirurgical depinde mult de localizarea ulcerului. În general, pentru ulcerele gastrice este recomandată excizia ulcerului sau rezecţia gastrică (mai mult sau mai puţin extinsă) urmată de refacerea continuităţii digestive şi trimiterea piesei excizate la examen histopatologic. În condiţii de urgenţă, la bolnavii instabili, intervenţia minimală este reprezentată de gastrotomie, sutura hemostatică şi biopsie urmată de gastrorafie. Pentru ulcerele duodenale posterioare intervenţia minimală în urgenţă este reprezentată de gastrotomie şi sutura hemostatică a vasului, însă ulcerul rămânând pe loc, resângerarea este posibilă. Alte variante care îndepărtează ulcerul sunt: vagotomie tronculară cu pilorectomie-piloroplastie sau vagotomie tronculară cu bulbantrectomie urmată de anastomoză Bilroth I sau II.

B. *Hemoragia din varicele esofagiene*

Hemoragia din varicele esofagiene este una dintre cele mai grave, cu o rată a mortalităţii de cel puţin 30% în prima spitalizare şi aproximativ 60% după un an[56]. Riscul de recidivă este de 70%, şi fiecare resângerare agravează prognosticul[57-59].

Hipertensiunea portală (HTP) apare atunci când gradientul de presiune portal este mai mare de 5 mmHg[59]. Varicele esofagiene se dezvoltă atunci când gradientul de presiune dintre portă şi venele hepatice este mai mare de 10 mmHg şi sângerează numai atunci când gradientul depăşeşte 12 mmHg[60, 61].

Patru aspecte majore sunt importante în prevenirea şi tratamentul varicelor esofagiene:

1. Predicţia pacienţilor cu risc
2. Profilaxia primară împotriva hemoragiei din varice la pacienţii cu ciroză
3. Tratamentul hemoragiei active
4. Prevenirea resângerării (profilaxia secundară)

Opţiuni terapeutice în varicele hemoragice. Arsenalul terapeutic este vast şi reprezentat de:

1. Farmacoterapie
2. Proceduri endoscopice (scleroterapia, ligatura elastică, injectarea de trombină bovină, aplicarea de hemoclipuri, argon plasma coagulare etc.)
3. Tamponamentul varicelor cu sonda Sengstaken-Blakemore sau Linton-Nachlas
4. Şunt transjugular portosistemic intrahepatic
5. Şunturi chirurgicale portosistemice.

Din păcate, toate aceste metode sunt destinate doar eliminării pericolului unuia dintre cele mai importante complicaţii ale HTP, dar cauza principală rămâne. În plus, ele sunt grevate de riscuri şi efecte secundare. Deoarece cele mai multe cazuri de HTP sunt datorate cirozei hepatice, transplantul de ficat este în prezent cea mai bună soluţie, acolo unde se pretează. Profilaxia primară are scopul de a preveni sângerarea din varice

esofagiene la un bolnav cunoscut cu HTP. Ea constă în farmacoterapie (o asociere de beta-blocante neselective şi isosorbid-5-mononitrat[62]) şi ligatura endoscopică a varicelor.

Tratamentul HDS în situaţii de urgenţă. Scopul principal este de a opri hemoragia şi a reechilibra pacientului (procedurile sunt efectuate simultan). Tratamentul hemoragiei începe cu stabilizarea pacientului şi confirmarea diagnosticului.

a. *Evaluarea rapidă* constă în recoltarea de probe biologice, evaluarea clinică (TA, puls, temperatură, oxigenare, presiune venoasă centrală, diureză etc.), asigurarea accesului venos adecvat (cateter central şi periferic), sondă urinară, intubaţie orotraheală la nevoie (pacient inconştient), sondă nasogastrică pentru monitorizarea hemoragiei şi lavaj.

b. *Resuscitarea* - Bolnavul va fi monitorizat într-o unitate de TI fiind necesare şi tehnici invazive.

• *Resuscitarea hemodinamică* este iniţiată prin refacerea volumului cu sânge şi produse din sânge (masă eritrocitară pentru a menţine hemoglobina peste 9 g/dl). Dacă sângele nu este disponibil în primul moment, se administrează albumină în soluţie salină sau ser fiziologic la pacienţii fără ascită sau alte semne de decompensare hepatică. Plasma proaspătă congelată se administrează la pacienţii care necesită transfuzii de sânge masive. Se administrează soluţii cu conţinut scăzut de sodiu (dextroză 5%) pentru a menţine volumul urinar peste 50 ml/oră. Folosirea neraţională de soluţii saline trebuie evitată deoarece agravează ascita şi HTP datorită hiperaldosteronismului secundar prezent în ciroză. Evitarea hipervolemiei.

• *Corectarea coagulopatiei şi trombocitopeniei.* La valori ale trombocitelor sub 50.000/ml se administrează masă trombocitară.

• *Resuscitare pulmonară* cu monitorizarea saturaţiei de oxigen şi protejarea căilor aeriene dacă starea mintală este obnubilată sau este prezentă hematemeza.

• *Monitorizarea atentă a semnelor sepsis-ului şi administrarea profilactică de antibiotice* (Neomycin, Norfloxacin) la pacienţii cu risc crescut, cu ascită şi pentru a reduce translocarea bacteriană.

• *Asigurarea evacuării tractului digestiv* (lavaj, clisme, lactuloză) pentru a reduce amonemia (digestia sângelui duce la creşterea ureei). Lavajul nasogastric este benefic prin îndepărtarea cheagurilor sanguine şi decompresia gastrică, scăderea riscului de aspiraţie şi facilitarea vizualizării endoscopice.

• *Managementul renal* cu evitarea amestecului transfuzional, a aminoglicozidelor şi altor droguri nefrotoxice şi menţinerea euvolemiei.

• *Managementul metabolic* prin monitorizarea sevrajului alcoolic, administrarea de tiamine, corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acidobazice.

c. *Măsuri de stopare a hemoragiei*

• *Farmacoterapie.* Octreotid-ul *(Sandostatin)* prin inhibiţia eliberării de hormoni vasodilatatori (glucagon) produce indirect o vasoconstricţie în teritoriul splanhnic cu consecinţa scăderii fluxului portal[63, 64]. Se consideră a fi tratamentul iniţial[65]. *Vasopresina* scade presiunea portală prin constricţia arteriolelor mezenterice putând reduce hemoragiile variceale cu 65-75%. Vasopresina are o incidenţă mare a complicaţiilor cardiace datorită vasoconstricţiei nespecifice: creşterea frecvenţei cardiace, reducerea fluxului sanguin coronarian, reducerea debitului cardiac, vasoconstricţia periferică, hipertensiunea arterială[66-68]. Dacă coagulopatia nu poate fi corectată în mod corespunzător

cu plasmă proaspătă congelată, atunci va fi administrat *factorul uman recombinant VIIa* (NovoSeven) într-o doză de 80 micrograme/kg în 30 de minute. Cu toate acestea, decizia cu privire la utilizarea acestui agent hemostatic în hemoragiile variceale acute trebuie analizată cu atenţie, pentru că rezultatele studiilor nu susţin utilizarea lui de rutină[69].

• *Hemostaza prin tamponament* este o soluţie de urgenţă aplicată în lipsa metodelor endoscopice. Cel mai frecvent se utilizează sonda Sengstaken-Blakemore cu o rată de succes iniţială de 85-98%, dar cu resângerări după îndepărtarea sondei la 21-60% dintre pacienţi[70-72]. Această metodă are o incidenţă a complicaţiilor severe de 30% [73, 74] cum ar fi: pneumonia de aspiraţie, ruptura esofagiană şi obstrucţia aeriană, cu o rată a mortalităţii de 5-22%[74, 75]. Balonaşele trebuie dezumflate după 24 de ore pentru a preveni leziunile ischemice ale mucoasei, dar sonda va rămâne pe loc până la aplicarea metodelor endoscopice de hemostază deoarece hemoragia poate recidiva. În ultimii ani se utilizează *stenturile esofagiene autoexpandabile* ca o alternativă la tamponada cu balonaşe[76, 77].

• *Hemostaza endoscopică* este a doua măsură luată după farmacoterapie şi este realizată prin ligatura elastică sau scleroterapia varicelor. Ligatura este preferată având mai puţine riscuri şi complicaţii decât scleroterapia (ulceraţii, perforaţii, stricturi, mediastinite, efuziuni pleurale, pneumonii de aspiraţie, ARDS, durere toracică etc.).

• *Hemostaza chirurgicală.* În zilele noastre, când procedurile endoscopice sunt bine dezvoltate, accesibile şi foarte eficiente, când şuntul portosistemic intrahepatic percutan este posibil şi transplantul de ficat este mai accesibil, procedurile chirurgicale devin mai puţin utilizate. Ele sunt aplicate în două circumstanţe: în caz de urgenţă, pentru a opri hemoragia din varicele rupte, şi în cazuri elective pentru a reduce presiunea portală prevenind astfel sângerarea. În general, procedurile chirurgicale diferă în cele două condiţii din cauza stării generale alterate a pacientului în caz de urgenţă, care nu permite operaţii ample şi de lungă durată. În caz de urgenţă, operaţia este recomandată doar în eşecul altor metode mai conservatoare. Intervenţia minimă este reprezentată de *gastrotomia longitudinală* urmată de *sutura hemostatică a varicelor gastrice rupte.* Sutura varicelor esofagiene este mult mai dificilă sau chiar imposibilă prin acest abord, dar gastrotomia facilitează o poziţionare corectă a sondei Blackemore. Acest abord este util în sângerarea din ulcerul gastric asociat. O operaţie mai radicală în caz de urgenţă, cu rezultate mai bune, este bazată pe *deconexiunea azigoportală.* Sugiura a propus o tehnică de urgenţă ce constă în transecţia esofagului (cu refacerea continuităţii), devascularizarea extinsă a esofagului, anterograd până la vena pulmonară inferioară şi retrograd spre mica curbură gastrică, la care se adaugă splenectomia, vagotomia selectivă şi piloroplastia.

• În condiţii elective (profilaxia secundară), operaţiile de reducere a presiunii portale sunt reprezentate de *şunturile portosistemice* care redirecţionează fluxului de sânge spre vena cavă inferioară. Contraindicaţii pentru acest tip de intervenţii sunt: *1)* icter asociat cu ascita, edeme şi atrofie hepatică, sau *2)* icter asociat cu ascită şi creşterea amonemiei. Şunturile chirurgicale au reprezentat terapia cea mai utilizată în anii '70, dar au fost grevate de o mortalitate mare. Cu toate acestea, în afară de transplantul de ficat, aceste metode sunt singurele care dau o şansă de supravieţuire mai îndelungată. Numeroase tipuri de şunturi portosistemice au fost practicate. Există două tipuri de derivaţii: *şunturile tronculare,* care fac legătura între vase mari cum ar

fi vena portă sau mezenterică superioară şi vena cavă inferioară, şi *şunturi radiculare* care fac legătura între ramuri aferente ale venelor cavă şi portă. Şunturile tronculare (Tansini, Eck, McDermott) asigură o scădere drastică a presiunii portale, dar cu consecinţa hipoperfuziei hepatice (cresc riscul insuficienţei hepatice) şi a encefalopatiei portale. Şunturile radiculare au avantajul că menţin fluxul hepatic evitând encefalopatia portală. Există numeroase tipuri de şunturi radiculare dar cel mai frecvent utilizat este *şuntul splenorenal distal Warren,* care nu interferează cu un eventual viitor transplant hepatic.

• *Şuntul transjugular portosistemic intrahepatic* este o procedură de imagistică intervenţională prin care un stent metalic de 8-10 cm lungime şi 8-12 mm grosime este amplasat intrahepatic, introdus percutan prin vena jugulară şi realizează o comunicare între un ram portal şi o venă suprahepatică scăzând astfel gradientul de presiune. Metoda este eficientă în controlul de scurtă durată a hemoragiilor, însă obstrucţia şuntului urmată de recidiva hemoragiei apare în procent de 15-70% la doi ani în funcţie de calitatea stentului[78-80]. În plus, induce encefalopatie portală la 10-20% din cazuri[81]. Această metodă nu interferează cu un transplant hepatic ulterior. Contraindicaţii includ: insuficienţă cardiacă congestivă severă, hipertensiune pulmonară severă, insuficienţă hepatică severă, tromboza venei porte cu transformarea cavernomatoasă şi ficatul polichistic[59].

Transplantul hepatic rămâne soluţia cea mai eficientă de tratament al hipertensiunii portale şi al consecinţelor sale.

O cauză rară de HTP manifestată prin HDS este *fistula arterioportală* apărută după un traumatism hepatic sau ruptura de anevrism de arteră hepatică[82]. Angiografia este procedura de diagnosticare, dar ecografia Doppler este de asemenea utilă. Tratamentul este indicat chiar şi în cazurile asimptomatice pentru prevenirea HTP. Embolizarea este efectuată pentru fistule intrahepatice, iar intervenţia chirurgicală pentru fistule extrahepatice.

C. *Hemoragia din ulcerele de stres*

Etiopatogenie. Ulceraţiile de stres reprezintă eroziuni ale mucoasei digestive apărute în urma unui dezechilibru dintre factorii de apărare ai mucoasei gastrice şi cei agresivi (secreţia acidopeptică) în anumite situaţii de stres pentru organism. Ulceraţiile de stres reprezintă cauza cea mai frecventă de HDS la pacienţii internaţi în secţia de terapie intensivă. S-au identificat doi factori de risc majori pentru hemoragia semnificativă clinic datorată ulcerelor de stres: ventilaţia mecanică mai mult de 48 de ore şi coagulopatia. Alţi factori de risc sunt: şocul, sepsis-ul, insuficienţa hepatică, insuficienţa renală, traumatisme multiple, arsuri peste 35% din suprafaţa corpului, transplantul, traumatisme craniene şi de coloană, antecedente de ulcer gastroduodenal sau hemoragii digestive superioare. Leziunile apar în general pe fundusul şi corpul gastric, dar câteodată se dezvoltă în antru, duoden şi esofagul distal. De cele mai multe ori sunt superficiale şi produc hemoragii capilare difuze, dar pot penetra şi în profunzime erodând vase mai mari cu hemoragii grave şi chiar pot produce perforaţie.

Mecanismele fiziologice de apărare ale mucoasei gastrice sunt reprezentate de[83-85]:

• secreţia de mucus şi bicarbonat care formează un strat protector pe suprafaţa celulei;

• regenerarea rapidă (3 zile) a celulelor deteriorate;

• producţia de prostaglandine endogene care stimulează producţia de mucus şi bicarbonat, cresc concentraţia de fosfolipide în membranele celulare, scad secreţia de acid, stimulează regenerarea celulară şi cresc irigaţia mucoasei;

• menţinerea unui flux adecvat de sânge al mucoasei.

Şocul cu hipoperfuzia tubului digestiv şi acidoza sistemică afectează mecanismele de apărare a mucoasei gastrice ducând la ruperea barierei protectoare şi apariţia retrodifuziunii ionilor de hidrogen care determină în continuare apariţia leziunilor.

Tablou clinic. Leziuni acute ale mucoasei se constată la endoscopie în proporţie de 75-100% la pacienţii critici[86, 87]. În majoritatea cazurilor, leziunile se vindecă spontan în 10-14 zile în paralel cu ameliorarea condiţiei patologice primare. Leziunile de stres devin clinic evidente doar atunci când se complică cu hemoragie sau perforaţie. Pacienţii din TI cu ulcere de stres nu prezintă durere sau alte simptome gastro-intestinale, comparativ cu pacienţii nespitalizaţi cu ulcer. În plus, mulţi pacienţi critici nu sunt capabili să semnaleze simptomele datorită faptului că sunt ventilaţi mecanic sau prezintă modificări ale stării mentale. Hemoragia se poate manifesta printr-un hematocrit care scade progresiv prin pierderi oculte. Frecvenţa hemoragiilor semnificative clinic apare la 1,5-30% din pacienţii în stare critică[88-90]. O hemoragie activă (hematemeză sau/şi melenă) este o indicaţie clară pentru endoscopia de urgenţă. În cazul în care endoscopia este negativă, angiografia poate detecta ocazional o leziune Dieulafoy cu hemoragie activă sau un ulcer mic hemoragic.

Tratamentul hemoragiei de stres. Hemoragia se rezolvă cu tratament medical la majoritatea pacienţilor, dar 2-6% din pacienţi, care dezvoltă o hemoragie severă, necesită intervenţie chirurgicală. Obiectivele terapiei sunt în principal direcţionate spre *boala de bază* şi către *eliminarea stres-ului adiţional.* Lavajul gastric se face pentru înlăturarea cheagurilor din stomac şi pregătirea bolnavului pentru endoscopie. Controlul endoscopic al hemoragiei este rareori posibil datorită naturii difuze a hemoragiei din gastrita de stres. Menţinerea unui pH gastric peste 7, la care agregarea trombocitară şi formarea cheagului sunt ameliorate, este asigurată de inhibitorii pompei de proton (ex. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol). Intervenţia chirurgicală este terapia de ultimă alternativă, fiind practicată din ce în ce mai puţin în ultimii ani. Operaţiile sugerate sunt: vagotomia şi piloroplastia, cu sau fără sutură hemostatică, vagotomie şi antrectomie, gastrectomie totală sau subtotală şi proceduri de devascularizare gastrică. Nicio procedură nu este superioară celeilalte, mortalitatea generală fiind de 40-65%[91, 92].

Tratamentul profilactic al hemoragiilor de stres este cel mai important. Din arsenalul terapeutic fac parte: antiacidele, antagonişti de receptori histaminici, inhibitori ai pompei de protoni, analogi de prostaglandine, sucralfatul (agent citoprotector) şi alimentaţia enterală. Profilaxia ulcerului de stres prin creşterea pH-ului gastric nu este recomandată de unii autori deoarece poate duce la înmulţirea bacteriilor în stomac, în special bacili Gram negativi. Refluxul esofagian şi aspiraţia de conţinut gastric duc la colonizare endobronşică şi pneumonie[93-95]. Sucralfatul este medicamentul de elecţie dată fiind incidenţa scăzută a pneumoniei nosocomiale comparativ cu celelalte droguri.

Prognostic. Mortalitatea la pacienţii cu leziune de mucoasă gastrică prin stres este de obicei pusă în legătură cu boala de bază a pacientului şi nu cu hemoragia. Gastrita de stres poate reprezenta o componentă a sindromului de insuficienţă organică

multiplă, fiind considerată un semn prognostic nefavorabil. Din totalul deceselor, doar 12% din cazuri sunt încadrate la mortalitatea specifică prin hemoragie, restul de 88% fiind încadrate la mortalitățile specifice ale bolilor de bază[96, 97].

D. *Alte leziuni digestive superioare hemoragice*

1. *Esofagita.* Hemoragia acută prin esofagită se tratează conservator medicamentos (ca și în esofagita de reflux) în condițiile în care pacientul și-a reluat alimentația per os.

2. *Sindromul Mallory-Weiss* reprezintă lacerații ale mucoasei în porțiunea inferioară a esofagului produse din cauza creșterii presiunii transmurale ca urmare a creșterii presiunii intraluminale în legătură cu efortul de vomă, tuse, defecație, sughiț și convulsii. De obicei, hemoragia se oprește fără terapie dar în cazuri de hemoragie activă se practică cu succes terapia endoscopică cu aplicare de hemoclipuri, injectare de epinefrină sau ligaturi elastice[98, 99].

3. *Leziunea Dieulafoy* este provocată de o arteră submucoasă, largă, aberantă, care se rupe în lumenul gastric și produce o hemoragie masivă, de obicei localizată la 6 cm de joncțiunea gastroesofagiană, dar și alte locații sunt posibile (corpul sau fundusul gastric, cardia, esofag, duoden etc.)[100]. Se caracterizează prin hemoragii gastrice recidivante la care sursa nu este găsită, neexistând modificări ulcerative. Progresele făcute de endoscopie și angiografie au crescut rata de detectare a leziunilor Dieulafoy și a scăzut mortalitatea de la 80% la 8,6%[101]. Tratamentul endoscopic este eficient, dar resângerarea este posibilă[102]. Oprirea sângerării este posibilă și prin angioembolizare[103, 104]. Tratamentul definitiv este rezecția chirurgicală.

4. *Angiodisplazia gastrointestinală superioară* este constituită din vase submucoase lărgite care apar ca o leziune în formă de păianjen, colorată roșu închis la endoscopie. Cauza leziunilor este necunoscută. Unii pacienți prezintă boala Rendu-Osler-Weber, insuficiență renală cronică, ciroză și stenoză aortică. În zilele noastre diagnosticul este mai ușor datorită dezvoltării push-endoscopiei și a videocapsulei endoscopice[105]. Într-un studiu[106], leziunile angiodisplazice au fost cel mai frecvent întâlnite în jejun (80%), urmat de duoden (51%), stomac (22,8%), colon drept (11,4%) și ileonul (5,7%), iar 60% dintre pacienți au avut leziuni în mai mult de o singură locație. Hemoragiile sunt de obicei autolimitate sau oculte dar pot să fie și masive. Terapia endoscopică poate opri hemoragia scăzând astfel necesarul de transfuzii sanguine.

5. *Tumorile gastrointestinale superioare* reprezintă 1% din cauzele hemoragiilor digestive superioare severe. Hemoragia survine din tumori maligne esofagiene, gastrice, ampuloame Vateriene. Hemostaza temporară endoscopică permite stabilizarea hemodinamică a pacientului înainte de o rezecție chirurgicală.

6. *Fistule aorto-enterice* apar de obicei după amplasarea unei proteze aortice care, ulterior din diverse motive, erodează de obicei a 3-a porțiune a duodenului (deși și alte segmente ale intestinului subțire sau colonului pot fi afectate) producând o hemoragie digestivă fudroaiantă. De obicei, pacienții prezintă inițial o mică hemoragie, cunoscută sub numele de *hemoragia heraldică*, care se produce înaintea hemoragiei masive. Diagnosticul este bănuit pe baza antecedentelor și poate fi susținut de examinarea endoscopică și tomografia cu substanță de contrast. De multe ori nu există timp suficient pentru investigații, intervenția chirurgicală efectuându-se în urgență maximă.

7. *"Watermelon stomach"* este descris sub această denumire deoarece ectaziile vasculare antrale, liniare, roșii se aseamănă cu un pepene roșu. Anomalia este mai

frecventă la femei şi este în legătură cu hepatopatii severe, insuficienţa renală, hipo- sau aclorhidrie. Bolile autoimune, reprezentate în principal de fenomenul Reynaud şi sclerodactilie sunt prezente în aproximativ 60% din pacienţi[107]. Fotocoagularea cu laser a avut succes în multe cazuri[108, 109], rezecţia chirurgicală fiind însă tratamentul de elecţie[110].

8. *Hemobilia şi hemosuccus pancreaticus.* Ambele condiţii se manifestă prin hemoragii duodenale prin ampula Vater. *Hemobilia* reprezintă pătrunderea sângelui în arborele biliar. Cauzele sunt reprezentate de obicei de traumatisme hepatice (accidentale, chirurgicale, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP), puncţii-biopsii), dar şi de malformaţii vasculare, tumori şi coa-gulopatii. Hemobilia poate complica transplantul hepatic la nivelul anastomozei biliare. Se practică angiografie în scop diagnostic şi terapeutic (embolizare). Drenaj Kehr asigură monitorizarea sângerării şi evacuarea căii biliare. Dacă sângerarea nu se opreşte spontan sau embolizarea este ineficientă se impune rezolvarea chirurgicală. *Hemosuccus pancreaticus* apare ca urmare a existenţei unei comunicări între un vas de sânge şi canalul pancreatic. Cel mai frecvent este produs de pseudoanevrisme ale arterei splenice sau hepatice în prezenţa unei pancreatite. Ecografia, CT şi IRM evidenţiază de obicei aspectul unui pseudochist pancreatic, însă angiografia pune în evidenţă fluxul sanguin şi clarifică astfel diagnosticul. Tratamentul de elecţie este angioembolizarea[111, 112] dar dacă aceasta este ineficientă se impune tratamentul chirurgical (rezecţii mai mult sau mai puţin extinse de pancreas).

II. Hemoragia digestivă inferioară (HDI)

Sursa de hemoragie o reprezintă segmentele tubului digestiv de sub unghiul duodeno-jejunal (intestin subţire, colon, rect, anus).

Epidemiologie

HDI care necesită internare reprezintă în general 1% din toate internările în SUA[117]. Ele apar mai frecvent la sexul masculin şi la vârstnici (la care predomină diverticulii colici, neoplasmele colorectale şi vasculopatiile).

Etiologie

Cauzele HDI sunt multiple şi pot fi clasificate în funcţie de segmentul digestiv ca sursă, sau după patogenie: *inflamatorii* (rectocolita ulcerohemoragică, boala Crohn, enterita radică etc.), *infecţioase* (enterocolite, diverticulite), *coagulopatii* de orice natură, *malformaţii* (angiodisplazii, fistule arteriovenoase etc.), *vasculare* (infarct enteral), *traumatice* (accidentale, endoscopice), *tumorale* (tumori benigne şi maligne), *idiopatice* şi *altele* (diverticuloză, hemoroizi, fisuri anale, fistule perianale etc.). Probabil sângerările anorectale din fisuri şi hemoroizi sunt cele mai frecvente, dar de obicei sunt sporadice, de mică intensitate şi nu necesită internare, astfel încât incidenţa lor reală nu este cunoscută. În schimb, cauzele cele mai frecvente ale hemoragiilor care necesită internare sunt: diverticuloza colică, bolile inflamatorii intestinale, hemoroizii, cancerele colorectale şi angiodisplaziile (nu neapărat în această ordine a frecvenţei)[113-116].

Tablou clinic

HDI se poate manifesta sub forma *melenei*, când sursa este pe intestinul subţire sau colonul drept, sau a *hematocheziei* în caz de sângerare abundentă. Leziunile localizate pe colonul stâng şi rect se manifestă de obicei sub forma *rectoragiei*. Hemoragiile acute inferioare sunt de obicei mai puţin dramatice ca cele superioare şi cele mai multe

sunt autolimitate. În afara hemoragiei, tabloul clinic este foarte variat cuprinzând simptome şi semne ale afecţiunii de bază şi ale comorbidităţilor. Examenul obiectiv poate surprinde paloarea mucotegumentară, eventual o formaţiune abdominală palpabilă, iar tuşeul rectal o tumoare rectală sau alte modificări patologice.

Diagnostic

Depistarea patologiei care a determinat HDI se bazează atât pe istoricul bolii, care oferă detalii foarte importante, cât şi pe investigaţiile paraclinice, dintre care colonoscopia este "gold-standard"-ul în depistarea leziunilor colorectale. Irigografia, în special cea cu dublu contrast, este de asemenea o investigaţie foarte utilă în anumite cazuri. Pentru investigarea intestinului subţire push-endoscopy şi videocapsula endoscopică sunt metodele de bază. Tomografia computerizată, IRM, ecografia abdominală şi transrectală sunt, de asemenea, instrumente foarte utile în diagnostic. Colonoscopia virtuală este o metodă neinvazivă de explorare a colonului, însă utilizează radiaţiile ionizante şi nu permite prelevarea de biopsii. Rareori este necesară angiografia viscerală diagnostică sau utilizarea de hematii marcate radioizotopic, fiind indicate în hemoragiile oculte sau recidivate fără o cauză evidentă.

Principii de tratament

Tratamentul HDI diferă mult în funcţie de etiologie. În acest sens există boli care se pot trata cu succes conservator medicamentos (colite, coagulopatii, fisuri anale etc.), dar marea majoritate necesită hemostază intervenţională endoscopică, chirurgicală sau angioembolizare. La toate acestea se adaugă tratamentul şocului hemoragic şi al comorbidităţilor atunci când există. Tratamentul chirurgical se referă în general la rezecţii intestinale mai mult sau mai puţin extinse, în limite de securitate oncologică în cazul tumorilor, în funcţie de localizarea şi natura leziunilor.

Hemoragia diverticulară colică apare la persoane în vârstă fiind de obicei autolimitată, dar severă şi recidivantă. Tratamentul endoscopic (electrocoagulare bipolară, injectare de epinefrină, hemoclipuri) este de preferat atunci când sursa este clar evidenţiată. Dacă endoscopia nu pune în evidenţă sursa de sângerare, se poate recurge la angiografie şi embolizare. Tratamentul chirurgical constă în rezecţia segmentului de colon afectat (sursa trebuie să fie clar stabilită) sau colectomie subtotală care reduce la zero recidivele, dar este grevată de riscul mortalităţii mai mari la pacienţi vârstnici, taraţi.

Prognostic

Mai mulţi factori contribuie la creşterea mortalităţii în cazul hemoragiilor severe şi recidivante incluzând vârsta înaintată, bolile asociate, ischemia intestinală şi instabilitatea hemodinamică.

III. Hemoragiile digestive oculte şi obscure

Cazurile de hemoragie ocultă sunt de obicei identificate la testele de laborator de rutină (pentru anemie feriprivă) şi la screening-ul subiecţilor asimptomatici pentru cancer de colon (*HemoQuant*, ce cuantifică hemoglobina din scaun, *testul fecal guaiac*, care se bazează pe efectul peroxidase-like al hemului şi testul *imunohistochimic fecal* ce utilizează anticorpi specifici pentru depistarea globinei în scaun). Hemoragia obscură este definită ca o hemoragie de origine necunoscută care persistă după o endoscopie iniţială negativă. Antecedentele şi examenul fizic al bolnavului pun în evidenţă uneori cauzele:

• Consum de medicamente care produc distrugerea mucoasei şi exacerbarea sângerării (AINS, alendronat, clorură de potasiu şi anticoagulante);

• Boli ereditare: telangiectazia hemoragică ereditară (leziuni tipice pe extremităţile superioare, buze şi mucoasa orală), *„blue rubber bleb nevus syndrome"* (hemangioame cutanate şi gastrointestinale);

• Alte cauze: sprue celiac (dermatită herpetiformă), SIDA (sarcom Kaposi), sindromul Plummer-Vinson (unghii fragile în formă de lingură, limbă atrofică etc.), *„pseudoxantoma elasticum"* (aparenţă de piele de găină şi benzi angioide în retină etc.) şi altele.

Managementul hemoragiilor oculte şi obscure diferă mult în funcţie de etiologie şi localizarea leziunilor dacă acestea pot fi depistate. În primul rând vor fi eliminate din alimentaţie sau tratament substanţele sau medicamentele suspecte de a induce leziuni ale mucoasei digestive, vor fi tratate alte afecţiuni cu răsunet digestiv şi vor fi corectate anomaliile de coagulare. Acolo unde leziunile cauzatoare sunt depistate, în marea majoritate a cazurilor, se impune sancţiunea chirurgicală (rezecţii) sau hemostaza endoscopică, mai rar embolizarea angiografică. Dacă sursa sângerării nu poate fi depistată, pacientul va fi tratat pentru anemie feriprivă în general cu rezultate bune.

Bibliografie selectivă

1. Lewis J.D., Bilker W.B., Brensinger C., Farrar J.T., Strom B.L. - Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: relationship to sales of non-steroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97:2540-2549.
2. Longstreth G.F. - Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. Am. J. Gastroenterol. 1995; 90:206-210.
3. Gilbert D.A. - Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. Gastrointest. Endosc. 1990; 36:S8-13.
4. Ahmed Mahmoud El-Tawil - Trends on gastrointestinal bleeding and mortality: Where are we standing? World J. Gastroenterol. 2012; 18(11):1154-1158.
5. Rockall T.A., Logan R.F.A., Devlin H.B., Northfield T.C. - Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. B.M.J. 1995; 311:222-226.
6. Straube S., Tramèr M.R., Moore R.A., Derry Sheena, McQuay H.J. - Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. B.M.C. Gastroenterology 2009; 9:41.
7. Atkinson R.J., Hurlstone D.P. - Usefulness of prognostic indices in upper gastrointestinal bleeding. - Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2008; 22(2):233-242.
8. Fakhry S.M., Sheldon G.F. - Massive transfusion in the surgical patient. In: Massive Transfusion - 1994 (ed. by L.C. Jeffries & M.E. Brecher) American Association of Blood Banks, Bethesda.
9. A guideline for the use of blood and blood components in the management of massive haemorrhage - Issued by the National Blood Users Group November 2002.http://www.giveblood.ie/Clinical_Services/Haemovigilance/Publications/Guideline_for_the_Use_of_Blood_and_Blood_Components_in_the_Management_of_Massive_Haemorrhage.pdf
10. MacLennan S., Thomas D., Isaac J., Hamilton P.J. - Guidelines on the management of massive blood loss. Br. J. Haematol. 2006; 135:634-641.
11. Hewitt P.E., Machin S.J. - Massive blood transfusion. In: Contreras M, ed. ABC of Transfusion. London: B.M.J. Publishing, 1992.
12. Jeffrey Bruno - Intravenous Pantoprazole (Protonix®) - Pharmacotherapy Update 2005; Volume VI, Number 5. http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/pharmacy/septoct2003/pantoprazole.htm

13. Hadzibulic E., Govedarica S. - Significance of Forrest classification, Rockall's and Blatchford's risk scoring system in prediction of rebleeding in peptic ulcer disease. Acta Medica Medianae 2007; 46(4):38-43.
14. Heldwein W., Schreiner J., Pedrazzoli J., Lehnert P. - Is the Forrest classification a useful tool for planning endoscopic therapy of bleeding peptic ulcers? Endoscopy 1989; 21(6):258–262.
15. Rey J.F. - The Future of Capsule Endoscopy. Keio J. Med. 2013 May 27. Epub ahead of print.
16. Rubin M., Hussain S.A., Shalomov A., Cortes R.A., Smith M.S., Kim S.H. - Live View Video Capsule Endoscopy Enables Risk Stratification of Patients with Acute Upper GI Bleeding in the Emergency Room: A Pilot Study. Digestive Diseases and Sciences 2011; 56(3):786-791.
17. Chandran S., Testro, Urquhart P., La Nauze R., Ong S., Shelton E., Philpott H., Sood S., Vaughan R., Kemp W., Brown G., Froomes P. - Risk stratification of upper GI bleeding with an esophageal capsule. Gastrointest. Endosc. 2013; 77(6):891-898.
18. Corley D.A., Stefan A.M., Wolf M., Cook E.F., Lee T.H. - Early Indicators of Prognosis in Upper Gastrointestinal Hemorrhage. Am. J. Gastroenterology 1998; 93(3):336-340.
19. Velayos F.S., Williamson A., Sousa K.H., Lung E., Bostrom A., Weber E.J., Ostroff J.W., Terdiman J.P. - Early predictors of severe lower gastrointestinal bleeding and adverse outcomes: a prospective study. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 2(6):485-490.
20. Rockall T.A., Logan R.F., Devlin H.B., Northfield T.C. - Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Gut 1996; 38(3):316-321.
21. Tham T.C., James C., Kelly M. - Predicting outcome of acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage without endoscopy using the clinical Rockall score. Postgrad. Med. J. 2006; 82(973):757-759.
22. Cerulli M.A. - Upper Gastrointestinal Bleeding Treatment & Management. Medscape reference. Emedicne http://emedicine.medscape.com/article/187857-treatment
23. Bordley D.R., Mushlin A.I., Dolan J.G., Richardson W.S., Barry M., Polio J., et al. - Early clinical signs identify low-risk patients with acute upper gastrointestinal hemorrhage. J.A.M.A. 1985; 253:3282-3285.
24. Makama J.G. - Uses and hazards of nasogastric tube in gastrointestinal diseases: An update for clinicians. Ann. Nigerian Med. 2010; 4:37-44. Available from: http://www.anmjournal.com/text.asp?2010/4/2/37/78269.
25. Gil Z. Shlamovitzb - Nasogastric Tube - Medscape reference, Emedicne http://emedicine.medscape.com/article/80925-overview#a05.
26. Bryant L.R., Mobin-Uddin K., Dillon M.L., Griffen W.O. Jr. - Comparison of ice water with iced saline solution for gastric lavage in gastroduodenal hemorrhage. Am. J. Surg. 1972; 124(5):570-572.
27. Leather R.A., Sullivan S.N. - Iced gastric lavage: a tradition without foundation. C.M.A.J. 1987; 136(12):1245-1247.
28. Andrus C.H., Ponsky J.L. - The effects of irrigant temperature in upper gastrointestinal hemorrhage: a requiem for iced saline lavage. Am. J. Gastroenterol. 1987; 82(10):1062-1064.
29. Gilbert D.A., Saunders D.R. - Iced saline lavage does not slow bleeding from experimental canine gastric ulcers. Dig. Dis. Sci. 1981; 26(12):1065-1068.
30. Himal H.S., Watson W.W., Jones C.W., MacLean L.D. - The management of bleeding acute gastric erosions: the role of gastric hypothermia. Br. J. Surg. 1975; 62(3):221-223.
31. Wangensteen O.H., Root H.D., Jenson C.B., Imamoglu K., Salmon P.A. - Depression of gastric secretion and digestion by gastric hypothermia: its clinical use in massive hematemesis. Surgery 1958; 44(2):265-274.
32. van Leerdam M.E. - Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2008; 22(2):209-224.
33. Lau J.Y., Sung J., Hill C., Henderson C., Howden C.W., Metz D.C. - Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. Digestion 2011; 84(2):102-113.
34. Longstreth G.F., Feitelberg S.P. - Outpatient care of selected patients with acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. Lancet 1995; 345:108.

35. Marshall J.K., Collins S.M., Gafni A. - Prediction of resource utilization and case cost for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage at a Canadian community hospital. Am. J. Gastroenterol. 1999; 94:1841-1846.
36. Barkun A.N., Chiba N., Enns R., Marshall J., Armstrong D., Sabbah S. et al. - Use of a national endoscopic database to determine the adoption of emerging pharmacological and endoscopic technologies in the everyday care of patients with upper GI bleeding: the RUGBE initiative. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96:S261.
37. Elmunzer B.J., Young S.D., Inadomi J.M., Schoenfeld P., Laine L. - Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. Am. J. Gastroenterol. 2008; 103(10):2625-2632; quiz 2633.
38. Imhof M., Epstein S., Ohmann C., Röher H.D. - Poor late prognosis of bleeding peptic ulcer. Langenbecks Arch. Surg. 2007; 392(5):587-591.
39. Katschinski B., Logan R., Davies J., Faulkner G., Pearson J., Langman M. - Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. Dig. Dis. Sci. 1994; 39(4):706-712.
40. Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W. - Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. B.M.J. 2005; 330:568.
41. Leontiadis G.I., Sreedharan A., Dorward S., Barton P., Delaney B., Howden C.W., Orhewere M., Gisbert J., Sharma V.K., Rostom A., Moayyedi P., Forman D. - Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. Health Technol. Assess. 2007; 11(51):iii-iv, 1-164.
42. Laine L., Jensen D.M. - Management of patients with ulcer bleeding. Am. J. Gastroenterol. 2012; 107(3):345-360; quiz 361.
43. Barkun A., Bardou M., Marshall J.K. - Consensus Recommendations for Managing Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. Ann. Intern. Med. 2003; 139:843-857.
44. Johansson C., Aly A. - Stimulation of gastric mucus output by somatostatin in man. - Eur. J. Clin. Invest. 1982; 12(1):37-39.
45. Imperiale T.F., Birgisson S. - Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. Ann. Intern. Med. 1997; 127(12):1062-1071.
46. Choudari C.P., Rajgopal C., Elton R.A., Palmer K.R. - Failures of endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: an analysis of risk factors. Am. J. Gastroenterol. 1994; 89(11):1968-1972.
47. Bloom S.R., Mortimer C.H., Thorner M.O. et al. - Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. Lancet 1974; 2:1106-1109.
48. Wong S.K., Yu L.M., Lau J.Y., Lam Y.H., Chan A.C., Ng E.K., Sung J.J., Chung S.C. - Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. Gut 2002; 50(3):322-325.
49. Karaman A., Baskol M., Gursoy S., Torun E., Yurci A., Ozel B.D., Guven K., Ozbakir O., Yucesoy M. - Epinephrine plus argon plasma or heater probe coagulation in ulcer bleeding. World J. Gastroenterol. 2011; 17(36):4109-4112.
50. Thomopoulos K.C., Mitropoulos J.A., Katsakoulis E.C., Vagianos C.E., Mimidis K.P., Hatziargiriou M.N., Nikolopoulou V.N. - Factors associated with failure of endoscopic injection haemostasis in bleeding peptic ulcers. Scand. J. Gastroenterol. 2001; 36(6):664-668.
51. Yuan Y., Wang C., Hunt R.H. - Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. Gastrointest. Endosc. 2008; 68(2):339-351.
52. Peng Y.C., Chen S.Y., Tung C.F., Chou W.K., Hu W.H., Yang D.Y. - Factors associated with failure of initial endoscopic hemoclip hemostasis for upper gastrointestinal bleeding. J. Clin. Gastroenterol. 2006; 40(1):25-28
53. Chernousov A.F., Khororykh T.V., Urzhumtseva G.A., Urakova IaCh. - Endoscopic hemostasis of erosive-ulcerous gastroduodenal bleeding with fibrin glue at critically ill patients. Khirurgiia (Mosk). 2006; (8):17-20.
54. Suga H., Nakagawa T., Soga Y., Takahashi H., Abe M., Deguchi Y., Tunoyama T., Suzuki T., Imamura Y., Fukuda M. - Endoscopic hemostasis using fibrin adhesive to treat hemorrhage in the upper digestive system. Surg. Today. 2004; 34(11):902-906.

55. Rome Jutabha, Dennis M. Jensen - Treatment of bleeding peptic ulcers. Official reprint from UpToDate®www.uptodate.com©2011 UpToDate http://xa.yimg.com/kq/groups/23235370/287768656/name/Treatment+of+bleeding+peptic+ulcers.pdf
56. Sharara AI, Rockey DC. - Review Gastroesophageal variceal hemorrhage. New Engl. J. Med. 2001; 345(9):669-681.
57. Grace N.D., Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Burroughs A.K., Pagliaro L., Makuch R.W., Bosch J., Stiegmann G.V., Henderson J.M., de Franchis R., Wagner J.L., Conn H.O., Rodes J. - Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. Hepatology 1998; 28(3):868-680.
58. Albeldawi M., Qadeer M.A., Vargo J.J. - Managing acute upper GI bleeding, preventing recurrences. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2010; 77(2):131-142.
59. Nagib Toubia, Arun J. Sanyal. - Portal Hypertension and Variceal Hemorrhage. Med. Clin. N. Am. 2008; 92:551-574.
60. Garcia-Tsao G., Groszmann R.J., Fisher R.L., et al. - Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. Hepatology 1985; 5:419-424.
61. Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J., et al. - Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. New Engl. J. Med. 2005; 353:2254-2261.
62. Garcia-Pagan J.C., De Gottardi A., Bosch J. - Review article: the modern management of portal hypertension - primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. Aliment Pharmacol. Ther. 2008; 28(2):178-186.
63. Jesus Carale - Portal Hypertension Medication - Medscape reference, Emedicne http://emedicine.medscape.com/article/182098-medication
64. Bosch J., Kravetz D., Rodes J. - Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. Gastroenterology 1981; 80:518-525.
65. Sung J., Kuipers E., Barkun A. - Gastrointestinal Bleeding - second edition- 2012, Wiley-Blackwell Publishing Ltd. http://books.google.ro/books?id=j-XQ1UqLdAQC&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
66. Russell J.C., Glover P.J. - The Physiology and Clinical Applications of Vasopressin in Critical Illness. Critical Care and Resuscitation 2002; 4:181-191.
67. Millette B., Huet P.M., Lavoie P., Viallet A. - Portal and systemic effects of selective infusion of vasopressin into the superior mesenteric artery in cirrhotic patients. Gastroenterology 1975; 69:6-12.
68. Melo J.A., Lee M., Munoz J., Levine S.M. - Severe hyponatremia and bradycardia associated with intravenous vasopressin therapy for variceal hemorrhage. J. Clin. Gastroenterol. 1995; 20:266-268.
69. Bosch J., Thabut D., Albillos A., Carbonell N., Spicak J., Massard J., D'Amico G., Lebrec D., de Franchis R., Fabricius S., Cai Y., Bendtsen F; International Study Group on rFVIIa in UGI Hemorrhage. - Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. Hepatology 2008; 47(5):1604-1614.
70. Sarin S.K.- Balloon tamponade in the management of bleeding oesophageal varices. Annals of the Royal College of Surgeons of England 1984; 66:30-32.
71. Mitchell K., Silk D.B.A., Williams R. - Prospective comparison of two Sengstaken tubes in the management of patients with variceal hemorrhage. - Gut 1980; 21:570-573.
72. Read A.E., Dawson A.M., Kerr D.N.S., Turner M.O., Sherlock S. - Bleeding oesophageal varices treated by oesophageal compression tube. Br. Med. J. 1960; 1:227-231.
73. Cook D., Laine L. - Indications, technique, and complications of balloon tamponade for variceal gastrointestinal bleeding. J. Intensive Care Med. 1992; 7(4):212-218.
74. Nielsen T.S., Charles A.V. - Lethal esophageal rupture following treatment with Sengstaken-Blakemore tube in management of variceal bleeding: a 10-year autopsy study. Forensic Sci. Int. 2012; 222(1-3):e19-22.
75. Conn H.O., Simpson J.A. - Excessive Mortality Associated With Balloon Tamponade of Bleeding Varices. - A Critical Reappraisal JAMA 1967; 202(7):587-591.
76. Hubmann R., Bodlaj G., Czompo M., Benkö L., Pichler P., Al-Kathib S., Kiblböck P., Shamyieh A., Biesenbach G. - The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. Endoscopy 2006; 38(9):896-901.

77. Wright G., Lewis H., Hogan B., Burroughs A., Patch D., O'Beirne J. - A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. Gastrointest Endosc. 2010; 71(1):71-78.
78. Freedman A.M., Sanyal A.J., Tisnado J. - Complications of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a comprehensive review. Radiographics 1993; 13(6):1185-210.
79. Sahagun G., Benner K.G., Saxon R., Barton R.E., Rabkin J., Keller F.S., Rosch J. - Outcome of 100 patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal hemorrhage. Am. J. Gastroenterol. 1997; 92(9):1444-1452.
80. Charon J.P., Alaeddin F.H., Pimpalwar S.A., Fay D.M., Olliff S.P., Jackson R.W., Edwards R.D., Robertson I.R., Rose J.D., Moss J.G. - Results of a retrospective multicenter trial of the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. J. Vasc. Interv. Radiol. 2004; 15(11):1219-1230.
81. Wu X., Ding W., Cao J., Fan X., Li J. - Clinical outcome using the fluency stent graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with portal hypertension. Am. Surg. 2013; 79(3):305-312.
82. Lumsden A.B., Allen R.C., Sreeram S., Atta H., Salam A. - Hepatic arterioportal fistula. Am. Surg. 1993; 59(11):722-726.
83. Somasundaram K., Ganguly A.K. - Gastric mucosal defence mechanism during stress of pyloric obstruction in albino rats. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1987; 14(4):309-318.
84. Flemström G., Turnberg L.A. - Gastroduodenal defence mechanisms. Clin. Gastroenterol. 1984; 13(2):327-354.
85. Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. - Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. Gastroenterology 2008; 135(1):41-60.
86. Tauseef Ali., Richard F. Harty - Stress-Induced Ulcer Bleeding in Critically Ill Patients. Gastroenterol. Clin. N. Am. 2009; 38:245-265.
87. Czaja A.J., McAlhany J.C., Pruitt B.A. Jr. - Acute gastroduodenal disease after thermal injury. An endoscopic evaluation of incidence and natural history. New Engl. J. Med. 1974; 291:925-929.
88. Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H., et al. - Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. - Canadian Critical Care Trials Group. New Engl. J. Med. 1994; 330:377-381.
89. Klamut M.J., Keshavarzian A. - Stress ulcer. J. Assoc. Acad. Minor. Phys. 1992; 3(3):89-94.
90. Hillman K. - Acute stress ulceration. Anaesth. Intensive Care 1985; 13(3):230-240.
91. Hubert J.P. Jr, Kiernan P.D., Welch J.S., ReMine W.H., Beahrs O.H. - The surgical management of bleeding stress ulcers. Ann. Surg. 1980; 191(6):672-679.
92. Hori K., Mitsuno T. - The surgical management of massive gastro-intestinal hemorrhage due to stress ulcer following surgery. Int. Surg. 1978; 63(6):39-44.
93. Kantorova I., Svoboda P., Scheer P., Doubek J., Rehorkova D., Bosakova H., Ochmann J. - Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. Hepatogastroenterology 2004; 51(57):757-761.
94. Krag M., Perner A., Wetterslev J., Møller M.H. - Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: is it indicated? A topical systematic review. Acta Anaesthesiol. Scand. 2013. Epub ahead of print
95. Quenot J.P., Thiery N., Barbar S. - When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? Curr. Opin. Crit. Care 2009; 15(2):139-143.
96. Zuckerman G.R., Shuman R. - Therapeutic goals and treatment options for prevention of stress ulcer syndrome. Am. J. Med. 1987; 83(6A):29-35.
97. Cook D.J., Griffith L.E., Walter S.D. et al. - The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit. Care 2001; 5:368-375.
98. Akhtar A.J., Padda M.S. - Natural history of Mallory-Weiss tear in African American and Hispanic patients. J. Natl. Med. Assoc. 2011;103(5):412-415.
99. Lecleire S., Antonietti M., Iwanicki-Caron I., Duclos A., Ramirez S., Ben-Soussan E., Hervé S., Ducrotté P. - Endoscopic band ligation could decrease recurrent bleeding in Mallory-Weiss syndrome as compared to haemostasis by hemoclips plus epinephrine. Aliment Pharmacol. Ther. 2009; 30(4):399-405.

100. Nagri S., Anand S., Arya Y. - Clinical presentation and endoscopic management of Dieulafoy's lesions in an urban community hospital. World J. Gastroenterol. 2007; 13(32):4333-4335.
101. Baxter M., Aly E.H. - Dieulafoy's lesion: current trends in diagnosis and management. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2010; 92(7):548-554.
102. Mumtaz R., Shaukat M., Ramirez F.C. - Outcomes of endoscopic treatment of gastroduodenal Dieulafoy's lesion with rubber band ligation and thermal/injection therapy. J. Clin. Gastroenterol. 2003; 36(4):310-314.
103. Alomari A.I., Fox V., Kamin D., Afzal A., Arnold R., Chaudry G. - Embolization of a bleeding Dieulafoy lesion of the duodenum in a child. Case report and review of the literature. J. Pediatr. Surg. 2013; 48(1):e39-41.
104. Alshumrani G., Almuaikeel M. - Angiographic findings and endovascular embolization in Dieulafoy disease: a case report and literature review. Diagn. Interv. Radiol. 2006; 12(3):151-154.
105. Van Gossum A., Hittelet A., Schmit A., Francois E., Devière J. - A prospective comparative study of push and wireless-capsule enteroscopy in patients with obscure digestive bleeding. Acta Gastroenterol. Belg. 2003; 66(3):199-205.
106. Bollinger E., Raines D., Saitta P. - Distribution of bleeding gastrointestinal angioectasias in a Western population. World J. Gastroenterol. 2012; 18(43):6235-6239.
107. Fuccio L., Mussetto A., Laterza L., Eusebi Leonardo H., Bazzoli F. - Diagnosis and management of gastric antral vascular ectasia. World J. Gastrointest. Endosc. 2013; 5(1):6-13.
108. Bourke M.J., Hope R.L., Boyd P., Gillespie P.E., Ward M., Cowen A.E., Williams S.J. - Endoscopic laser therapy for watermelon stomach. J. Gastroenterol. Hepatol. 1996; 11(9):832-834.
109. Gostout C.J., Ahlquist D.A., Radford C.M., Viggiano T.R., Bowyer B.A., Balm R.K. - Endoscopic laser therapy for watermelon stomach. Gastroenterology 1989; 96(6):1462-1465.
110. Novitsky Y.W., Kercher K.W., Czerniach D.R., Litwin D.E. - Review Watermelon stomach: pathophysiology, diagnosis, and management. J. Gastrointest. Surg. 2003; 7(5):652-661.
111. Han B., Song Z.F., Sun B. - Hemosuccus pancreaticus: a rare cause of gastrointestinal bleeding. Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2012; 11(5):479-488.
112. Jon B., Rejchrt S., Voboril Z. - Haemosuccus pancreaticus. Zentralbl. Chir. 2005; 130(2):174-176.
113. Gayer C., Chino A., Lucas C., Tokioka S., Yamasaki T., Edelman D.A., Sugawa C. - Acute lower gastrointestinal bleeding in 1,112 patients admitted to an urban emergency medical center. Surgery 2009; 146(4):600-606; discussion 606-607.
114. Burt Cagir - Lower Gastrointestinal Bleeding - Medscape reference, Emedicine http://emedicine.medscape.com/article/188478-overview#aw2aab6b2b4aa
115. Barnert J., Messmann H. - Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 6(11):637-646.
116. Vernava A.M. 3rd, Moore B.A., Longo W.E., Johnson F.E. - Lower gastrointestinal bleeding. Dis. Colon Rectum 1997; 40(7):846-858.
117. Vernava A.M., Longo W.E., Virgo K.S. - A nationwide study of the incidence and etiology of lower gastrointestinal bleeding. Surg. Res. Commun. 1996; 18:113-120.

BCU IAȘI/O

42. CANCERUL COLORECTAL

Viorel Scripcariu, Maria Gabriela Aniţei

Cancerul colo-rectal este o problemă importantă de sănătate publică prin mortalitatea sa ridicată, reprezentând cel mai frecvent cancer al tractului gastrointestinal, cu o morbiditate crescută şi o importantă alterare a calităţii vieţii pacienţilor.

Cancerul de colon şi cel de rect au factori de risc comuni, apar pe acelaşi fond genetic, motive pentru care, în general, ele sunt tratate împreună, sub numele de cancer colorectal (CCR), extrapolând pentru cancerul de rect, rezultatele obţinute pentru cancerul de colon. Există însă diferenţe semnificative între cele două cancere, în special de ordin anatomic, terapeutic cât şi în ce priveşte evoluţia acestei neoplazii.

Epidemiologie

La nivel mondial, în statisticile GLOBOCAN 2012[1], CCR reprezintă al treilea tip de cancer ca şi frecvenţă, cu 1,36 milioane de cazuri noi (9,7%) diagnosticate. La bărbat, cancerul colorectal ocupă locul al treilea după cancerul de prostată (7,8%) şi de plămân (13%), iar la femei ocupă locul al doilea după cancerul de sân (1,67 milioane de cazuri noi diagnosticate în 2012, reprezentând 11,9%), devansând cancerul de col uterin (0,527 milioane cazuri noi, reprezentând 7,9%).

Ratele de incidenţă ale cancerului colorectal la 100.000 locuitori variază considerabil în toată lumea, incidenţa mare există în Europa, America de Nord şi Oceania şi mai scăzută în Asia, Africa şi America de Sud. În general, ţările dezvoltate au incidenţe mari, iar la cele în curs de dezvoltare ratele de incidenţă sunt mici[2]. În ultimele două decade se observă o creştere a incidenţei CCR în Europa, în special în ţările estice[3], dar supravieţuirea asociată acestui tip de cancer este mai bună decât în alte neoplazii digestive, datorită metodelor de screening şi de tratament aplicate. Ţările industrializate menţin o incidenţă şi mortalitate crescute a CRC, datorate condiţiilor de viaţă şi a dietei.

Statusul socio-economic scăzut este de asemenea asociat cu un risc crescut de dezvoltare a CCR, mai important pentru cancerul de rect şi mai scăzut pentru cancerul de colon drept. Acest risc a fost estimat, de un studiu american, de a fi de aproximativ 30%[4].

Etiologie

Apariţia CCR este rezultatul interacţiunii complexe dintre factorii de mediu şi susceptibilitatea genetică. Polipii adenomatoşi de la nivelul mucoasei sunt precursori pentru un mare număr de cazuri[5]. Cancerul de colon apare în procent de 90-95% sub formă de cancer sporadic, iar în 5-10% cazuri există mutaţii specifice care pot predispune la apariţia cancerului, în acest caz vorbim despre cancer ereditar - polipoza adenomatoasă familială şi sindromul HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer). Majoritatea cazurilor de CCR apar după vârsta de 60-70 de ani, în ultimii ani se remarcă o scădere a vârstei de apariţie.

Factorii de risc implicaţi în etiologie pot fi împărţiţi în două mari categorii: factori de mediu sau ai stilului de viaţă şi factori familiali ereditari.

Factorii de mediu şi stilul de viaţă implicate în apariţia CCR sunt reprezentaţi de dieta bogată în grăsimi şi săracă în fibre, fructe, legume, peşte, consumul de alcool şi fumat, consumul de preparate hormonale (estrogeni, tamoxifen, contraceptive orale), infecţii virale *(Human Papilloma Virus)*[6].

Existenţa unei colecistectomii sau a unei iradieri ca măsură terapeutică în antecedente, şi boala inflamatorie intestinală (istoric de colită ulcerativă) sunt factori favorizanţi ai CCR.

Există o serie de alterări genetice[7] ce contribuie la dezvoltarea tumorilor maligne colorectale. În apariţia polipozei adenomatoase familiale este implicată mutaţia genei APC *(adenomatous polyposis coli)* care codifică o proteină care are rol de activare a oncogenelor ce promovează creşterea celulară (cum sunt ciclina D1 sau c-myc). Mutaţii ale genei ras au fost evidenţiate în cazul polipilor de mari dimensiuni, iar deleţia braţului cromosomial 18q a fost asociată cu un risc crescut de recurenţă postoperatorie, fiind un element de prognostic important în CCR. În cancerul colonic nonpolipozic ereditar se moştenesc o serie de mutaţii ale genelor implicate în repararea AND-ului: MSH1, MLH2, PMS2.

Manifestările clinice (semne, simptome)

Debutul afecţiunii în marea majoritate a cazurilor este lent, insidios. În stadiul incipient, simptomele în CCR sunt vagi, nespecifice, caracterizate prin scădere în greutate într-o perioadă scurtă de timp, inapetenţă, subfebrilitate, simptome generale date de sindromul anemic (astenie, ameţeli, paloare, hipotensiune, tahicardie). Într-un procent mic de cazuri, simptomatologia de debut poate fi dată de o complicaţie precum ocluzia sau perforaţia, cu tablou clinic de abdomen acut chirurgical[8].

În evoluţie, tabloul clinic este diferit în funcţie de o serie de factori: localizarea procesului tumoral, tipul anatomo-patologic macroscopic, stadiul evolutiv al tumorii (stadiul apariţiei complicaţiilor). Cele mai caracteristice simptome sunt: sângerările rectale, modificări ale tranzitului intestinal, durerile abdominale şi tenesmele. Simptomele locale apar tardiv în evoluţie, fiind mai evidente în cazul cancerului rectal.

Tulburările de tranzit intestinal pot fi manifestate prin diaree în localizările pe colonul drept, constipaţie în localizările pe colonul stâng, falsa diaree în leziunile stenozante rectosigmoidiene sau scaunele cu mucus şi sânge în tumorile rectale. Durerea are caracter colicativ cu aspect de sindrom König sau caracter persistent în stadiile avansate, când tumora are o evoluţie locală importantă. Sediul durerii poate constitui un indiciu al localizării procesului tumoral. Tenesmele semnifică prezenţa unei formaţiuni în ampula rectală care determină senzaţia imperioasă de defecaţie care este falsă, nefiind urmată de evacuarea de materii fecale sau de sânge şi glere.

În tumorile local avansate, asociate cu abces perineoplazic sau cu invazie în structurile vecine, procesul tumoral este voluminos, fix, sensibil, dur la palpare. Evoluţia tumorii prin progresia locală poate determina acutizarea simptomatologiei şi apariţia suferinţei de organ din partea altor organe cu care tumora vine în contact şi pe care le afectează funcţional. Cel mai frecvent apar semne de suferinţă urinară date de compresiunea unui ureter cu ureterohidronefroză sau de invazia vezicală care poate deter-

mina hematurie, disurie, polakiurie sau chiar pneumaturie şi fecalurie, atunci când este prezentă fistula.

Alte organe care pot fi invadate de procesul tumoral depind de localizarea tumorii. În cazul unei tumori localizate pe colonul transvers, invazia în stomac poate dezvolta formarea unei fistule gastrocolice manifestată prin diaree incoercibilă cu alimente nedigerate, fetor oris, dureri abdominale şi scădere ponderală rapidă şi însemnată. Invazia duodenului va determina semne clinice de ocluzie înaltă cu vărsături, iar apariţia fistulei colo-duodenale determină o simptomatologie similară cu cea pentru fistula gastro-colică. Invazia tumorii rectale în sfincterul anal determină incontinenţă sfincteriană anală, iar invazia posterioară, în structurile osoase, determină durere cu iradiere dorsală, sacrată sau perineală.

Există şi cazuri rare în care tumora colo-rectală primară rămâne mută clinic, dar pacientul se prezintă cu simptomatologie legată de existenţa leziunilor secundare[9]. Astfel, putem întâlni hepatomegalie, icter sclero-tegumentar, dureri osoase şi fracturi patologice, semne neurologice diferite, tromboflebite superficiale migratorii (sindrom Trousseau), semne respiratorii datorate leziunilor secundare pulmonare, ascită sau leziuni cutanate.

Explorări paraclinice

Bilanţul preterapeutic în CCR trebuie să conţină evaluarea loco-regională a tumorii precum şi bilanţul diseminărilor la distanţă.

Evaluarea loco-regională a tumorii rectale începe cu realizarea tuşeului rectal care poate detecta şi evalua tumori situate la maximum 8 cm de linia dentată. Tuşeul rectal se efectuează pe un rect liber de conţinut, în poziţie ginecologică, poziţie genupectorală sau decubit lateral stâng cu coapsele flectate, uneori sub anestezie. Examinatorul poate caracteriza tumora din punctul de vedere al dimensiunilor, localizarea tumorii pe peretele rectal, caracteristicile macroscopice (polipoidă, pediculată, ulcerată, infiltrată), se poate aprecia fixitatea tumorii la structurile din jur (sfincterul anal, vagin, prostată) şi funcţia sfincteriană, elemente importante în alegerea secvenţei de tratament şi a unei proceduri chirurgicale de prezervare a sfincterului anal.

Colonoscopia este explorarea cea mai fidelă în decelarea unei leziuni localizate la nivelul rectului sau a colonului şi permite aprecierea caracterelor tumorii, localizarea sa, precum şi recoltarea de biopsii de la acest nivel. Se recomandă examinarea completă endoscopică a lumenului colonic până la valvula ileocecală, pentru a exclude eventualele tumori sincrone (acestea se pot găsi în 3-5% din cazuri). Există un procent de 10-36% din cazuri în care colonoscopia nu poate fi completă datorită caracterului stenozant al tumorii sau nu a decelat o leziune neoplazică suspectată[10]. În acest caz se va efectua clisma baritată care poate decela leziunea primară sau eventualele leziuni sincrone, cu detalii importante asupra poziţiei tumorii, precum şi a cadrului colic până la tumoră. Aspectul imagistic caracteristic al clismei baritate în cancerul colo-rectal va fi prezenţa de stenoză, nişă sau lacună. Atunci când tumora este dispusă circumferenţial, aspectul caracteristic este de "cotor de măr" sau de "pantalon de golf".

Ecografia endorectală poate evalua gradul de infiltrare parietală a tumorii rectale situată sub 8 cm de marginea anală, precum şi invazia ganglionilor locali şi aprecierea invaziei sfincterului anal pentru tumori jos situate[11].

În caz de ocluzie colonică neoplazică, se recomandă radiografie abdominală simplă care poate pune în evidenţă distensia gazoasă până la obstacol a cadrului colic sau prezenţa de nivele hidro-aerice pe intestinul subţire şi colon, deasupra obstacolului.

Bilanţul diseminărilor la distanţă a tumorii în CCR sunt reprezentate de ecografia abdominală pentru explorarea ficatului, care este sediul principal al metastazelor. Radiografia toracică standard permite decelarea metastazelor pulmonare.

Tomografia computerizată va aduce date suplimentare pentru diagnostic şi stadializare locală, dar şi asupra stării ficatului, a plămânului şi a ganglionilor peritumorali. Colonoscopia virtuală este o explorare care combină imaginile computer tomografice pe un program de calculator, obţinând imagini virtuale ale aspectului interior al colonului, dând informaţii despre leziunile neoplazice chiar şi a celor de mici dimensiuni.

Rezonanţa magnetică nucleară este considerată "gold standard" în aprecierea stadializării tumorilor rectale[12, 13], diferenţiază cu acurateţe tumora de peretele rectal, expunând optim caracterele fasciei mezorectului. Rolul principal al acestei explorări este de a identifica preoperator acele tumori rectale care au un risc major de a avea margini circumferenţiale pozitive şi astfel să poată beneficia de tratament neoadjuvant.

Urografia intravenoasă şi radiografia gastroduodenală cu bariu pot fi utilizate pentru stabilirea relaţiei tumorii local avansate cu ureterul, bazinetul sau obiectivarea invaziei locale a unui cancer de colon drept în duodenul II sau stomac. PET-CT sau PET-RM se folosesc în caz de incertitudine a naturii metastatice a unei leziuni.

Nivelul antigenului carcino-embrionar (ACE) şi CA 19.9 sunt factori de prognostic pentru pacienţii cu CCR, fiind utili în special în supravegherea postoperatorie a pacienţilor. ACE nu are valoare în detectarea CCR precoce sau în diferenţierea tumorilor rezecabile de cele nonrezecabile, dar ACE >5 ng/ml se corelează cu o supravieţuire redusă[14]. Celelalte analize de laborator sunt importante în aprecierea statusului nutriţional şi cel general al pacientului în vederea unei intervenţii chirurgicale.

Diagnostic

Diagnosticul CCR se stabileşte pe asocierea anamnezei cu examenul clinic şi investigaţiile imagistice şi confirmarea prin examenul anatomopatologic. Dezvoltarea CCR este relativ lentă, metode specializate de screening şi diagnostic pot depista cazuri în stadii incipiente. Screeningul este recomandat persoanelor peste 50 de ani şi persoanelor cu risc mediu şi crescut pentru această boală, cu istoric personal sau familial de CCR sau alte forme de cancer, rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn sau polipoză familială[12].

Primul obiectiv important în diagnosticul unei neoplazii în porţiunea distală a intestinului gros este diferenţierea între localizarea la nivelul colonului sau a rectului. Acest lucru este deosebit de important pentru conduita terapeutică ulterioară: intervenţie chirurgicală de rezecţie urmată de tratament adjuvant în cazul localizării pe colon în funcţie de stadializarea postoperatorie sau tratament neoadjuvant (radio-chimioterapie), urmat de intervenţie chirurgicală pentru neoplasmul rectal subperitoneal.

Obiectiv, în stadiul incipient tumoral, care în marea majoritate este asimptomatic, nu putem evidenţia modificări specifice localizării tumorale pe cadrul colo-rectal. Mai târziu, în stadiul clinic simptomatic, se poate decela o sensibilitate dureroasă la palparea profundă, cu evidenţierea unei formaţiuni tumorale fixe sau mobile pe proiecţia abdominală a cadrului colic, în funcţie de localizarea tumorii. Tumorile rectului ampular mijlociu şi inferior sunt evaluate prin tuşeu rectal, care dă detalii importante asupra localizării şi invaziei locale.

Examenul obiectiv este completat de investigaţiile paraclinice pentru diagnosticul şi stadializarea preterapeutică a tumorii, importantă pentru alegerea terapiei adecvate şi identificarea pacienţilor cu factori de risc pentru recidivă sau metastaze la distanţă.

Stadializarea cancerului colorectal

Stadiul tumoral este un punct de referinţă important în evaluarea şi managementul pacientului cu CCR, fiind un factor important şi în prognosticul pacientului.

Primul sistem de clasificare al CCR a fost propus de Cuthbert E. Dukes[16] în anul 1932, un sistem bazat pe gradul de infiltraţie tumorală în peretele intestinului şi pe prezenţa sau absenţa invaziei ganglionare. Această clasificare cuprinde stadii, notate de la A la C, în funcţie de gravitaţie. O stadializare anatomo-patologică avansată a fost asociată cu un prognostic prost.

A – invazia tumorală este până la musculara proprie, dar nu o depăşeşte; absenţa metastazelor ganglionare.

B – invazia tumorală cuprinde întreaga grosime a peretelui, absenţa metastazelor ganglionare.

C – prezenţa metastazelor ganglionare indiferent de invazia tumorii în perete.

C1- fără invazia ganglionului apical; C2- invazia ganglionului apical

Clasificarea Astler şi Coller[18] modifică clasificarea Dukes în 1954, care împarte stadiul B în două subtipuri: B1 – tumori limitate la musculatura proprie; B2 – tumori care depăşesc musculatura proprie.

În anul 1987 a fost propusă o nouă clasificare pentru tumorile solide, elaborată de International Union Against Cancer (UICC) şi American Joint Commitee on Cancer (AJCC) şi se bazează pe caracteristicile anatomice ale tumorii, incluzând criterii clinice, imagistice şi de explorare chirurgicală: T (grad de penetrare în ţesuturi), N (numărul şi localizarea ganglionilor pozitivi), M (prezenţa/absenţa metastazelor la distanţă).

Sistemul TNM este revizuit periodic, având un rol important în prognosticul şi tratamentul pacienţilor cu CCR, fiind un limbaj comun folosit de specialişti atât în descrierea, cât şi în codificarea extinderii bolii pacientului. În prezent, este recomandată ediţia a 7-a a clasificării TNM[18] care a fost revizuită în 2010.

• Stadiul T

T0- fără semne de tumoră primitivă;

Tis- carcinom in situ – intraepitelial (celulele canceroase sunt localizate în membrana bazală glandulară) sau interesând lamina proprie (intramucos)

T1- tumora penetrează muscularis mucosae şi invadează submucoasa;

T2- tumora invadează musculara proprie;

T3- tumora invadează subseroasa sau ţesutul perirectal subperitoneal;

T4- tumora invadează direct alte organe sau structuri şi/sau interesează peritoneul visceral

T4a- tumora interesează peritoneul visceral;

T4b- tumora invadează alte organe sau structuri.

• Stadiul N

N0- absenţa metastazelor în ganglionii limfatici regionali;

N1- metastază în 1-3 ganglioni limfatici regionali;

- N1a- metastază în 1 ganglion limfatic regional

- N1b- metastază în 2-3 ganglioni limfatici regionali

N1c- nodul(i) tumoral, satelit(i) în subseroasă sau în ţesuturile neperitonizate pericolice sau perirectale, fără diseminare limfatică regională.

N2- metastază în > 4 ganglioni limfatici regionali

- N2a- metastază în 4-6 ganglioni limfatici regionali
- N2b- metastază în >7 ganglioni limfatici regionali.

Examinarea a minim 12 ganglioni regionali este necesară pentru evaluarea corectă a statusului ganglionar şi pentru stadializarea tumorii în stadiul II sau stadiul III de boală.

• Stadiul M

M0- fără metastaze

M1- prezenţa de metastaze la distanţă.

M1a- metastază localizată la nivelul unui singur organ (ficat, plămân, ovar, ganglion(i) limfatic(i) alţii decât cei regionali)

M1b- metastaze peritoneale sau la nivelul mai multor organe

Stadializarea TNM cuprinde 4 stadii, funcţie de caracteristicile celor 3 parametri: T, N, M (tabelul 42.1).

Tabelul 42.1. Stadializarea TNM în cancerul colo-rectal, conform ediţiei 7

Stadiul 0	Tis N0 M0	Stadiul III	orice T N1/ N2 M0
Stadiul I	T1, T2 N0 M0	Stadiul III A	T1/T2 N1 M0, T1 N2a M0
Stadiul II	T3, T4 N0 M0	Stadiul III B	T3/T4a N1 M0, T2/ T3 N2a M0, T1/T2 N2b M0
Stadiul II A	T3 N0 M0	Stadiul III C	T4a N2a M0, T3/ T4a N2b M0, T4b N1/ N2 M0
Stadiul II B	T4a N0 M0	Stadiul IV A	orice T orice N M1a
Stadiul II C	T4b N0 M0	Stadiul IV B	orice T orice N M1b

Stadiul II de boală rămâne o provocare majoră în managementul pacientului cu CCR. Deşi rezecţia chirurgicală completă fără tratament adjuvant este standardul actual recomandat, există risc de recidivă locală şi chiar deces în 20% din cazuri pentru pacienţii aflaţi în stadiul II de boală[19]. Pentru aceşti pacienţi se recomandă să fie evaluaţi suplimentar o serie de factori de prognostic negativi, cum ar fi: invazia limfatică, venoasă sau neurală, precum şi gradul de diferenţiere tumorală, gradul de răspuns la tratamentul neoadjuvant.

Stadiul TNM diferă în funcţie de examenul efectuat, care trebuie precizat:

- TxNxMx: scor TNM după evalurea clinică şi imagistică
- us TxNxMx: scor TNM după eco-endoscopie (pentru cancer de rect)
- p TxNxMx: scor TNM după examenul anatomopatologic al piesei de rezecţie
- yp TxNxMx: scor TNM după examenul anatomopatologic al piesei de rezecţie care a primit în prealabil un tratament neoadjuvant.

În funcţie de gradul de diferenţiere al tumorii, adenocarcinoamele colorectale se clasifică în: bine diferenţiate (structură glandulară, secreţie conservată, stromă fibrovasculară în cantitate echilibrată cu proliferarea epitelială), moderat diferenţiate (tuburi

BCU "IOAN CENTRAL" UNIVERSITY LIBRARY

glandulare iregulate, mitoze frecvente), slab diferenţiate (structuri tubulare rare), nediferenţiate.

Complicaţii

Manifestările acute în CCR sunt reprezentate de obstrucţie, perforaţie şi hemoragie.

Cancerul de colon este cauza cea mai frecventă de ocluzie, acest mod de apariţie reprezentând 15-25% din modalităţile diagnostice. Ocluzia este mai frecventă la persoanele în vârstă şi apare mai frecvent în cazul tumorilor localizate pe colonul stâng unghi splenic şi joncţiune recto-sigmoidiană, se instalează lent şi determină o distensie marcată a cadrului colonic şi a cecului. Semnele de ocluzie sunt în raport cu localizarea colică şi mecanismul producerii (oprirea tranzitului intestinal pentru gaze şi materii fecale, vărsături tardive, dureri abdominale instalate progresiv). Meteorismul abdominal este cel mai adesea important şi difuz. Semnele de gravitate sunt: apărare musculară, febră, durere (cea din fosa iliacă dreaptă sugerează suferinţă cecală). Radiografia abdominală pe gol este examinarea de primă intenţie, care identifică semnele de ocluzie colică cu nivele hidro-aerice periferice. Confirmarea este dată de examenul computer-tomografic care poate localiza obstacolul, măsoară diametrul cecului, precum şi semnele de suferinţă parietală.

Perforaţia se poate produce la nivelul tumorii, în 2 timpi, cu formarea unui abces care ulterior se efracţionează în cavitatea peritoneală, sau se produce la distanţă de tumoră fiind denumită perforaţie diastatică, întâlnită cel mai frecvent la nivelul cecului când valva ileo-cecală rămâne competentă. Perforaţiile juxtatumorale sunt specifice cancerelor localizate la nivelul colonului drept, iar cele diastatice sunt specifice cancerelor localizate la nivelul colonului stâng.

Abcesul intraperitoneal poate fi localizat oriunde în vecinătatea procesului tumoral. Poate determina manifestări clinice legate de CCR la care se adaugă apariţia unei stări febrile însoţită de dureri abdominale, iar la palpare se evidenţiază o formaţiune tumorală de dimensiuni crescute cu contur imprecis, care poate prezenta zone de fluctuenţă. Semnele generale sunt foarte accentuate, asemănătoare unei stări septice sau toxico-septice.

Abcesul retroperitoneal se produce când există o perforaţie a unei tumori ce evoluează pe un segment fix colorectal. Simptomatologia este dominată de starea septică, iar clinic sunt prezente fenomene de celulită parietală şi emfizem subcutanat.

Hemoragia severă este o complicaţie rară în CCR. Hemoragiile repetate, dar cu cantităţi mici de sânge, se pot întâlni mai frecvent în cazul tumorilor de colon drept şi determină anemie cronică, feriprivă[20]. În cancerul de rect se elimină sânge roşu, proaspăt, amestecat cu scaunul sau spre sfârşitul scaunului sau poate fi o emisie numai de sânge cu cheaguri care apare după senzaţia falsă de scaun. Când tumora prezintă în evoluţie necrozarea unui segment şi eliminarea sa, se poate declanşa o hemoragie semnificativă cantitativ care se exteriorizează ca rectoragie cu sânge roşu, proaspăt.

Tratament

Tratamentul chirurgical în CCR rămâne singurul tratament cu viză curativă. În prezent, în urma tratamentului neoadjuvant aplicat în cancerul de rect jos situat (radio-

chimioterapie) poate să existe răspuns complet clinic sau absenţa tumorii la examenul anatomo-patologic, dar nu există încă un consens în ce priveşte managementul ulterior al acestor pacienţi[21].

Managementul tuturor pacienţilor cu CCR ar trebui să fie discutat în cadrul echipei multidisciplinare care cuprinde chirurgul specializat în chirurgie colo-rectală, gastroenterolog, oncolog medical, radiolog specializat în diagnostic imagistic, anatomo-patolog, radiolog terapeut, stoma-terapeut, psiholog, chirurg de alte specialităţi.

Tratamentul pentru CCR depinde de stadiul bolii şi de localizarea acesteia, cu diferenţe importante pentru cancerul de rect.

În stadiile incipiente de **cancer de colon** se practică rezecţia radicală cu margini de siguranţă de 5 cm superior şi inferior de tumoră, împreună cu excizia ganglionară, precum şi excizia completă de mezocolon aferent. Ligatura vaselor la origine precum şi principiul de no-touch (evitarea mobilizării tumorii) sunt recomandate pentru a evita riscul diseminării tumorale. Ganglionii limfatici sunt situaţi de-a lungul vaselor mezo-colonice.

Operaţia se începe prin explorarea cavităţii abdominale, căutând semne de carcinomatoză peritoneală, metastaze neobservate de examenele preoperatorii, precum şi invazia organelor vecine de către tumoră[22]. Pentru tumorile de colon drept (situate pe cec, colonul ascendent, unghiul hepatic şi jumătatea proximală a colonului transvers) se realizează hemicolectomie dreaptă cu anastomoză ileo-colonică manuală sau mecanică. Pentru cancerul de colon stâng localizat la nivelul unghiului splenic, se practică colectomie segmentară stângă înaltă, care impune ligatura ramului stâng al arterei colice medii şi a arterei colice stângi cu anastomoza colo-colică între colonul transvers şi descendent. Pentru tumorile colonului descendent se practică hemicolectomia stângă, cu ligatura arterei mezenterice inferioară la originea din aortă şi realizarea unei anstomoze colo-rectale termino-terminale obişnuit cu colonul transvers trecut peste ultima ansă ileală sau prin mezenterul ultimei anse ileale. Pentru cancerele localizate pe colonul sigmoid se practică o colectomie segmentară stângă joasă, cu ligatura arterei mezenterice inferioare sub locul de emergenţă al arterei colice stângi şi realizarea unei anastomoze colo-rectale termino-terminale la nivelul vertebrei sacrate II.

Examenul anatomopatologic al piesei de rezecţie chirurgicală este fundamental deoarece recomandă necesitatea tratamentelor adjuvante. Chimioterapia este propusă dacă tumora este N+ (stadiul III) sau sunt prezente alte semne de prognostic negativ ce favorizează recurenţa: invazie vasculară sau perineurală, grad de diferenţiere scăzut. Prezenţa metastazelor modifică strategia terapeutică.

Până în 1990, rezecţia chirurgicală în **cancerul de rect** a reprezentat singura modalitate terapeutică standard, cu rată crescută de recidivă locală de până la 40%. Conceptul exciziei totale de mezorect introdus de R.J. Heald[23] în 1982, eficacitatea radioterapiei preoperatorii în neoplasmul rectal jos situat (trialul Suedez[24] şi trialul Polonez[25]), precum şi evaluarea anatomo-patologică a piesei de rezecţie (după criteriile Quirke[26]) au redus rata de recidivă locală la sub 8%.

În momentul diagnosticului, 10-20% dintre tumorile rectale sunt considerate inoperabile sub aspectul radicalităţii oncologice, datorită invaziei sau penetrării fasciei mezorectului şi invazia în organele vecine. Radioterapia asociată cu chimioterapia preoperator determină diminuarea invaziei şi mărimii tumorii, favorizând rezecţia lor chirurgicală.

Radioterapia preoperatorie este recomandată pentru neoplasmul rectal subperitoneal (polul inferior tumoral situat la mai puţin de 10 cm de la marginea anală) pentru tumori T3-T4 şi/sau N0 sau N+. Se asociază chimioterapia neoadjuvantă pentru a creşte sensibilitatea celulelor tumorale la radioterapie. Prezenţa leziunilor secundare în neoplasmul rectal reprezintă o contraindicaţie pentru tratamentul neoadjuvant.

Dozele de iradiere recomandate de ghidurile ESMO 2010 sunt următoarele[6]:

- 46-50,4 Gy în fracţii de 1,8-2 Gy pentru radioterapia externă de lungă durată
- 25 Gy, administraţi în 5 fracţii de câte 5 Gy urmat de tratament chirurgical la 7 zile pentru radioterapia de scurtă durată.

Avantajele tratamentului neoadjuvant în cancerul de rect local avansat sunt următoarele[27, 28] reducerea recurenţei locale şi îmbunătăţirea supravieţuirii; maximizarea conversiei la operabilitate a tumorii rectale (downstage - trecerea tumorii într-un stadiu inferior - şi/sau downsize - diminuarea dimensiunii tumorii); ameliorarea controlului sistemic prin eradicarea bolii micrometastatice; coborârea limitei de rezecţie în cancerul rectal jos situat, aplicând un procedeu chirurgical de prezervare a sfincterului (sphincter saving); îmbunătăţirea rezultatului funcţional.

Tratamentul chirurgical în cancerul de rect presupune respectarea unor principii care definesc caracterul de radicalitate oncologică al intervenţiilor efectuate, evaluate de către anatomo-patolog prin studiul marginilor de rezecţie[29]. Limita distală de rezecţie[30] în cancerul de rect este de 1 cm, iar limita marginilor circumferenţiale de rezecţie de 1 mm. Tratamentul chirurgical se aplică în funcţie de stadializarea clinică şi localizarea tumorii şi implică exereza rectului, a mezorectului şi a ţesuturilor şi structurilor invadate tumoral precum şi a staţiilor ganglionare limfatice loco-regionale. Se recomandă ligatura înaltă a pediculilor vasculari.

Intervenţiile chirurgicale cu viză radicală în cancerul de rect se împart în două mari categorii: intervenţii cu prezervarea sfincterului anal (rezecţii anterioare de rect cu excizie de mezorect şi anastomoză) şi intervenţii care presupun formarea unei stome (excizia abdomino-perineală de rect). În funcţie de invazia locală tumorală, se pot realiza intervenţii complexe, cu asocierea de rezecţii în bloc ale organelor vecine, dacă tumora le invadează şi dacă se doreşte o rezecţie în limite de siguranţă oncologică (rezecţie R0). Abordul minim invaziv în cancerul de rect (laparoscopic, asistat robotic) permite vizualizarea cu uşurinţă a plexurilor nervoase, atât la nivelul bifurcaţiei aortei, cât şi în pelvis şi posibilitatea unei disecţii foarte joase ce permite realizarea de anastomoze mecanice, prezervând astfel sfincterul anal[31].

Tratamentul paleativ se adresează pacienţilor la care rezecţia rectului nu este posibilă. Dacă pacientul prezintă un risc operator acceptabil, iar extensia bolii metastatice este minimă, se recomandă rezecţia tumorii primare care are drept rezultat o calitate a vieţii superioară şi previne simptome ca durerea, sângerarea şi obstrucţia.

Bibliografie

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in *GLOBOCAN* 2012, Int J Cancer 2015;136(5):E359-86.

2. Matsuda T., Zhang M. Comparison of time trends in colorectal cancer mortality (1990-2006) in the world, from the WHO mortality database. Jpn J ClinOncol 2009; 39(11):777-8.
3. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H. et al Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49(6):1374-403.
4. Doubeni C.A., Laiyemo A.O., Major J.M., Schootman M., Lian M., Park Y., Graubard B.I., Hollenbeck A.R., Sinha R. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cancer 2012;118(14):3636-44.
5. Liang J.J., Bissett I., Kalady M., Bennet A., Church J.M. Importance of serrated polyps in colorectal carcinogenesis ANZ J Surg 2013; 83(5):325-30.
6. Haggar F.A., Boushey R.P. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg 2009;22: 191-197.
7. Wiland H.O., Shadrach B., Allende D., Carver P., Goldblum J.R., Liu X. et al Morphologic and mole-cular characterization of traditional serrated adenomas of the distal colon and rectum Am J SurgPathol 2014;38(9):1290-7.
8. Astin M., Griffin T., Neal R.D., Rose P., Hamilton W. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review Br J Gen Pract 2011; 61(586):e231-43.
9. Sugarbaker P.H. Colorectal cancer: prevention and management of metastatic disease Biomed Res Int 2014;2014:1-11.
10. MacCarty R.L. Colorectal cancer: the case for barium enema. Mayo Clin Proc 1992, 67(3):253-7.
11. Harewood G.C. Assessment of clinical impact of endoscopic ultrasound on rectal cancer. Am J Gastroenterol 2004;99(4):623-627.
12. Smith N., Brown G. Preoperative staging of rectal cancer Acta Oncol 2008;47(1):20–31.
13. MERCURY Study Group Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. Radiology 2007; 243(1):132–139.
14. Kahlenberg M.S., Sullivan J.M., Witmer D.D., Petrelli N.J. Molecular prognostics in colorectal cancer. Surg Oncol. 2003;12(3): 173-186.
15. Stracci F., Zorzi M., Grazzini G. Colorectal cancer screening: tests, strategies, and perspectives. Front Public Health 2014;2:210.
16. Dukes C.E., Bussey H.J.R. The Spread of Rectal Cancer and its Effect on Prognosis Br J Cancer 1958;12(3): 309–320.
17. Astler V.B., Coller F.A. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum Ann Surg 1954;139(6):846-852.
18. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. (eds), AJCC cancer staging manual, 7th edition, Springer, New York 2010.
19. Gunderson L.L., Jessup J.M., Sargent D.J., Greene F.L., Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. J Clin Oncol 2010;28 (2):256-63.
20. Olde Bekkink M., McCowan C., Falk G.A., Teljeur C., Van de Laar F.A., Fahey T. Diagnostic accuracy systematic review of rectal bleeding in combination with other symptoms, signs and tests in relation to colorectal cancer. Br J Cancer 2010;102(1):48-58.
21. Habr-Gama A., Perez R.O. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. Br J Sur. 2009;96 (2):125-127.
22. Damin D.C1., Lazzaron A.R1. Evolving treatment strategies for colorectal cancer: a critical review of current therapeutic options World J Gastroenterol. 2014;20(4):877-87.
23. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. The mesorectum in rectal cancer surgery — the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982;69(10):613–616.
24. Swedish Rectal Cancer Trial, Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer, New Engl J Med 1997;336(14):980-987.
25. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A., Michalski W., Bebenek M., Pudełko M. et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. Radiother Oncol 2004;72(1):15-24.

26. Quirke P., Williams G.T. The Royal College of Pathologists. Minimum dataset for colorectal cancer histopathology reports. London: The Royal College of Pathologists; 1998.
27. Glehen O., Chapet O., Adham M., Nemoz J.C., Gerard J.P., Lyons Oncology Group. Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer. Br J Surg 2003;90:996-8.
28. Minsky BD., Cohen A.M., Kemeny N. Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach J Clin Oncol 1992;10(8):1218-1224.
29. Quirke P., Morris E. Reporting colorectal cancer. Histopathology 2007;50(1):103–112.
30. Moore H.G., Riedel E., Minsky B., Saltz L., Paty P., Wong D., Cohen A.M., Guillem J.G. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. Ann. Surg. Oncol. 2003; 10(1):80-85.
31. Popescu I., Vasilescu C., Tomulescu V., Vasile S., Sgarbura O. The minimally invasive approach, laparoscopic and robotic, in rectal resection for cancer. A single center experience. Acta Chir Iugosl 2010;57(3):29-35.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

43. CANCERUL GASTRIC

Lazăr Fulger, Ciprian Duță

Epidemiologie

Cancerul gastric din punct de vedere epidemiologic prezintă două trăsături caracteristice: variabilitatea ratei incidenței și mortalității în diferite țări și arii geografice și tendința continuă de scădere a acestor indicatori.

Cancerul gastric este o neoplazie relativ frecventă în toate țările lumii, dar cu variabilitate foarte importantă, de la o țară la alta, din punctul de vedere al nivelului ratelor de morbiditate și mortalitate.

În SUA, Anglia și Țările de Jos, cancerul gastric a scăzut ca incidență "vertiginos" pe parcursul ultimilor 40 de ani, fiind depășit net de cancerul colonului. Această inexplicabilă *"inversare geografică"* rămâne o enigmă, dar ne obligă să recunoaștem cât de prezenți sunt factorii oncogenetici în viața omului contemporan, fără să reușim, încă, să-i includem în spectrul actual al cunoașterii.

În ciuda declinului incidenței cancerului gastric în ultimii ani, acesta rămâne una dintre cele mai frecvente cauze de deces prin tumori maligne din întreaga lume.

Cea mai nouă estimare a incidenței globale și a ratei mortalității prin cancer gastric a fost realizată de International Agency for Research on Cancer în 2008[1, 2]. Acest raport estimează că în lume se raportează aproape 1.000.000 de noi cazuri de cancer gastric, ceea ce face ca această afecțiune să se situeze pe locul al patrulea în clasamentul tumorilor maligne, după cancerul pulmonar, cancerul de sân și cel colorectal.

Cancerul gastric apare cu o frecvență semnificativ mai mare în țările în curs de dezvoltare, comparativ cu cele dezvoltate. Aproape jumătate de cazuri se depistează în Estul Asiei, în special China. Regiunile geografice sunt considerate regiuni cu risc înalt, dacă incidența afecțiunii este mai mare de 20/100.000 locuitori. Regiunile cu risc mediu sunt cele cu o incidență între 10-20/100.000 locuitori, iar cele cu risc scăzut sunt definite regiunile cu o incidență sub 10/100.000 locuitori[3].

România se situează pe o poziție de mijloc, atât în ceea ce privește incidența, cât și în ceea ce privește mortalitatea prin cancer gastric. Este important de reținut faptul că, diferența de incidența și mortalitatea prin cancer gastric nu se înregistrează numai într-un context internațional, ci și în cadrul aceleiași țări.

În România, regiunile de risc sunt reprezentate de județele din nord-vestul și estul Transilvaniei (Arad, Timiș, Covasna, Harghita) și din Bucovina (Suceava). Această inegalitate de distribuție a frecvenței pe plan intern sau internațional a dat naștere unei serii de ipoteze etiopatogenice, punând în discuție o serie de factori, începând cu natura solului și climatul, continuând cu mediul de locuit, ocupația și regimul alimentar al populației și terminând cu cei genetici.

În ceea ce privește sexul, se constată un raport bărbați/femei de 2/1.

Frecvența bolii crește proporțional cu vârsta, grupele vârstnice fiind, de regulă, cele mai afectate. Cancerul gastric reprezintă o excepție sub 30 de ani, pentru ca după 40 de ani frecvența bolii să crească brusc, atingând nivelul maxim după vârsta de 60 de ani.

Etiologie

Analiza atentă a factorului socio-economic evidenţiază îndeosebi modul de alimentaţie, ca şi considerarea stomacului ca organ ţintă pentru constelaţia de substanţe din mediul extern conţinute în alimente, au focalizat eforturile de cercetare în direcţia conţinutului cantitativ şi calitativ al regimului alimentar. La această motivaţie s-a mai adus un argument prin descoperirea în alimente a unor substanţe chimice cu acţiune cancerigenă, dovedite la animale de experienţă.

Prin modul de conservare şi pregătire a alimentelor, ca de pildă afumarea şi sărarea cărnii şi a peştelui, ca şi modul de pregătire a alimentelor în grăsimi încinse (la temperaturi ridicate), se ajunge la o încărcătură a alimentelor cu substanţe cancerigene din clasa hidrocarburilor ciclice aromate.

Nitrozamidele, a căror activitate a fost descoperită de Barnes şi Magee, au fost găsite în vegetale tratate cu fungicide, dar şi în sucul gastric al fumătorilor de ţigarete, ca urmare a transformării cianatului, conţinut în produsele tabagice şi dizolvat în salivă[4, 5].

Componenta genetică a fost incriminată în cancerogeneza gastrică prin observarea unor focare familiale de cancer gastric. O altă constatare se referă la proporţia mare a bolnavilor de cancer gastric aparţinând grupei de sânge AII.

Sunt considerate stări precanceroase acele modificări sau procese gastrice ereditare sau dobândite care conferă un potenţial crescut apariţiei cancerului gastric. Deşi se apreciază că numai aproximativ 20% din cancerele gastrice se dezvoltă pe fondul unei asemenea leziuni preexistente, această cifră justifică faptul că ele nu pot fi neglijate. Pe baza unor dovezi clinico-statistice şi experimentale a fost atribuit rolul de stări precanceroase următoarelor afecţiuni: gastrita cronică atrofică şi atrofia gastrică, gastrita hipertrofică, polipii gastrici, ulcerul gastric, stomacul operat.

Ca factor de risc medical intră în discuţie şi infecţia cu *Helicobacter pylori* (Hp), existând numeroase studii ce arată o prevalenţă mult crescută a cancerului gastric la pacienţii cu infecţii cronice cu Hp. Tratamentul prelungit cu inhibitori ai secreţiei gastrice acide, prin supresia secreţiei acide gastrice, ar putea favoriza dezvoltarea unui cancer gastric[6-10].

În concluzie, apariţia unui cancer gastric pe mucoasa gastrică nu ar fi decât suma acţiunii a mai multor agenţi cancerigeni asupra unui ţesut receptiv, pregătit de o stare patologică câştigată sau determinată genetic.

Manifestări clinice

Diagnosticul cancerului gastric a cunoscut în ultimele decenii modificări esenţiale, atât în ceea ce priveşte tactica, trecând de la metodologia clasică a diagnosticului, de tip pasiv, bazată pe explorarea bolnavului declarat care se adresează medicului, la strategia modernă de tip activ, care îşi propune detectarea cancerului la grupele populaţionale cu risc, cât şi în ceea ce priveşte mijloacele de diagnostic, între care endoscopia şi-a adus cea mai mare contribuţie.

În eforturile de a fi stabilit precoce, în faza utilă terapeutic, diagnosticul clinic al cancerului gastric se bazează pe *permanenta suspiciune oncologică*, care trebuie să fie confirmată. Ca orice boală, cancerul gastric are un stadiu lezional asimptomatic şi un stadiu lezional clinic manifest. Bolnavul se adresează medicului pentru suferinţa clinică, de obicei necaracteristică, iar aceasta trebuie să evoce neapărat diagnosticul de suspiciune de cancer gastric, urmând să-l confirme sau să-l infirme.

Durerea este consemnată ca simptom al neoplasmului la 80-85% din bolnavii cu diagnostic confirmat. De intensităţi diferite, mai mult sau mai puţin continuă, sugerează depăşirea mucoasei de procesul proliferativ.

Semiologia clasică pentru cancerul gastric este aceea a tumorii în fază avansată. Palparea tumorii epigastrice, a ganglionului Virchoff-Troisier, a formaţiunii tuşabile în fundul de sac Douglas (semnul Blumer), sau a adenopatiei prerectale tuşabile (semnul Strauss) reprezintă în realitate eşecuri diagnostice.

Dezvoltarea conceptului de *"early cancer"* (Murakami, 1971), definit ca leziune limitată la mucoasă şi submucoasă şi, ulterior, de *"minute early gastric cancer"* (Cohara, 1982), se datorează dezvoltării explorării endoscopice, înlocuind noţiunea de cancer superficial (Stout, 1952) şi de *"carcinom in situ"* (Mallory, 1940)[11].

Detectarea unor astfel de leziuni se poate face numai printr-o explorare morfologică (endoscopică - bioptică, radiologică) la toţi bolnavii cu acuze digestive sau generale, care ar putea fi revelatorii pentru cancer gastric şi prin programe de explorări screening la persoane "cu risc" în absenţa simptomelor sau prezentând o boală gastrică benignă în antecedente.

Explorări paraclinice

Examenul radiologic

Examenul radiologic rămâne o investigaţie paraclinică de bază pentru diagnosticarea cancerului gastric.

Aspectele radiologice sunt date de aspectul anatomo-funcţional ce rezultă din prezenţa procesului tumoral. Ele se traduc prin modificări ale reliefului mucoasei, ale evacuării stomacului, ale motilităţii gastrice şi ale imaginii de umplere a stomacului.

Neoplasmele infiltrative

Prezentăm principalele aspecte radiologice pe care le determină cancerul gastric infiltrativ incipient:

- Rigiditatea localizată dar constantă, afectând mai ales mica curbură; zona rigidă nu se modifică în cursul mişcărilor peristaltice, dar fiind mobilă realizează aspect de *"scândură pe valuri"*. Rigiditatea localizată a peretelui poate îmbrăca mai multe aspecte:
  - zonă rigidă "încastrată", în special pe mica curbură (figura 43.1);
  - rigiditate a unghiului micii curburi, pe care-l etalează (figura 43.2);

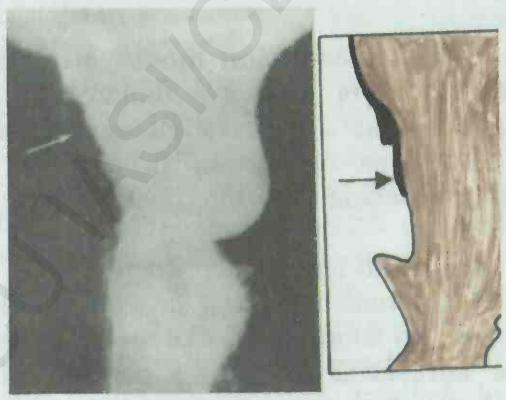


Figura 43.1. Zonă rigidă limitată, situată pe mica curbură.

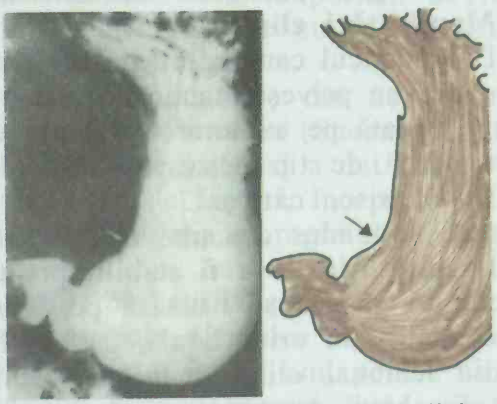


Figura 43.2. Zonă rigidă situată pe linia conturului.

Neoplasmele ulcerate

Nişa este expresia radiologică a tuturor leziunilor subdenivelate de la eroziunile superficiale până la ulceraţiile întinse la suprafaţă, **nişa** fiind semnul radiologic cel mai important al neoplasmelor ulcerate.

Nişa malignă se deosebeşte de cea ulceroasă prin dimensiunile sale ample, cu pedicul de comunicare larg, la care se adaugă retracţia şi deformarea peretelui gastric în jurul nişei. S-a observat că nişa canceroasă se înscrie în interiorul liniei exterioare a profilului gastric, în timp ce nişa ulceroasă se desenează la exteriorul acestei linii.

Orice nişă gastrică, chiar dacă are aspectul radiologic al unei nişe benigne, trebuie considerată ca suspectă şi se recomandă gastroscopia cu biopsie.

Cancerul vegetant

O *imagine lacunară* de mici dimensiuni poate fi expresia radiologică a unui cancer vegetant.

Gastroscopia şi biopsia gastrică

După introducerea în practica medicală a gastroscopului cu fibre optice flexibile de către Hirschowitz (1958) şi perfecţionarea tehnicii realizată de japonezi, endoscopia a devenit cea mai importantă explorare paraclinică, alături de examenul radiologic, în diagnosticul cancerului gastric. Instrumentele actuale care permit întoarcerea în *"U"* intracavitară, au făcut ca *"zonele oarbe"*, neexplorabile vizual până de curând, să dispară. Posibilitatea efectuării de biopsii multiple, prelevări pentru examinări citologice (periaj - lavaj – aspiraţie) face ca metoda să fie indispensabilă în diagnosticul formelor incipiente.

Cancerul gastric incipient

Examenul gastroscopic este singura investigaţie care permite diagnosticarea cancerului gastric precoce, iar în asociere cu biopsia endoscopică, acurateţea diagnostică este de 95-98% din cazuri.

Aspectul macroscopic endoscopic variat sub care se prezintă cancerul gastric precoce a impus clasificarea (de către Asociaţia Endoscopiştilor Japonezi, în 1968) în trei tipuri principale:

Tipul I, sau protruziv, se prezintă ca o excrescenţă polipoidă sau papilară, care depăşeşte ca grosime dublul mucoasei gastrice. Include polipii sesili sau pediculaţi, transformaţi malign.

Tipul II, sau superficial, este subclasificat în trei grupe:

a) Supradenivelat sau elevat, asemănător cu tipul I; apare ca o bombare în platou cu o înălţime mai mică decât dublul mucoasei gastrice (în general sub 1 cm);

b) Plat, este o formă infiltrativă pură, caracterizată prin modificări de culoare, luciu sau regularitate a mucoasei;

c) Subdenivelat sau erodat, constă în depresiunea puţin adâncă a mucoasei, având un contur neregulat sau bine delimitat, cu fund granular.

Tipul III, sau excavat, este un ulcer gastric şi se deosebeşte de tipul II punctul c) doar prin profunzimea leziunii[12-14].

Cancerul gastric avansat

În cancerele gastrice avansate examenul endoscopic nu mai este atât de important ca şi în cele precoce, pentru că examenul radiologic le poate depista.

La examenul endoscopic, cancerele avansate apar sub trei forme macroscopice principale, care corespund celor trei forme descrise morfopatologic, şi anume: proliferativă (vegetantă), ulcerată şi infiltrativă.

Investigaţii serologice

Antigenul carcinoembrionar (ACE)

Iniţial marker plasmatic al cancerului rectocolic, s-a dovedit util şi în cancerul gastric. Valori crescute ale ACE seric (peste 5-10 ng/ml) se găsesc doar la 25-40% din cazuri, dar fără specificitate pentru cancerul gastric. Utilitatea acestui test creşte în urmărirea postoperatorie a bolnavului cu cancer gastric. Creşterea nivelului plasmatic al ACE la aceşti bolnavi are semnificaţie diagnostică pentru recidiva locală şi este util în luarea deciziei de reexplorare ("second look").

Examenul sângelui poate arăta starea de anemie de diferite aspecte; viteza de sedimentare a hematiilor nu constituie un adjuvant de valoare pentru diagnosticul perioadei iniţiale. Poate fi accelerată în cancerul avansat, în cancerul cu disproteinemie.

- Anemia hipocromă microcitară, anemia feriprivă datorită hemoragiilor oculte cronice este cea mai obişnuită.
- Anemia macrocitară se întâlneşte la bolnavii care prezintă concomitent boala Biermer.
- VSH-ul mult crescut, cu valori de până la 100 mm/24 de ore sau şi mai mult.
- Leucocitoza 10.000 – 15.000/mmc.
- Creşterea IgG şi a hepatoglobinei.
- Prezenţa sau absenţa sângerărilor oculte în scaun poate deruta în ambele sensuri.

Rămâne utilă, deoarece mini-melena canceroasă este constantă, ocultă, rebelă la orice tratament; cercetarea zilnică a hemoragiilor oculte în scaun, printr-una din reacţiile clasice, după ţinerea bolnavului la un regim special timp de trei zile.

Testele biologice ale ficatului: se poate să avem unele modificări în valoarea testelor biologice, datorită metastazelor care invadează parenchimul hepatic.

Investigaţii morfologice

Aceste investigaţii se utilizează cu scopul de a aprecia extensia tumorii şi precizarea existenţei metastazelor.

Laparoscopia permite să se aprecieze starea ficatului şi a cavităţii peritoneale, putându-se recunoaşte atât cancerul, cât şi aprecierea exterioară a extensiei sale intragastrice şi diseminarea sa în cavitatea abdominală.

Tomografia hepatică ne ajută la identificarea metastazei hepatice, caz de cancer avansat, şi se poate da exact evoluţia de extindere a unui cancer gastric extragastric sau intragastric.

Ultrasonografia abdominală precizează prezenţa topografică şi mărimea unei tumori în cavitatea peritoneală, datorită metastazei de cancer gastric.

Tomografia computerizată precizează prezenţa topografică şi mărimea unei tumori din cavitatea stomacului şi dacă există metastaze limfatice sau organice, datorită cancerului gastric.

Strategia modernă, activă, de diagnostic bazată pe examinarea clinico-radio-endoscopică a unor grupe populaţionale cu risc de malignitate gastrică constituie unica modalitate de recunoaştere a neoplaziei incipiente, latentă sau asimptomatică.

De fapt, *etapa actuală de diagnostic vizează diagnosticul cancerului incipient* (cancer precoce, cancer timpuriu, cancer superficial, "early cancer"). Acest diagnostic util şi, în acelaşi timp, cu mari şanse de prognostic bun (90% supravieţuiri la 5 ani) comportă o corelaţie de elemente provenite din următoarele nivele (etape):

a) **Screening la persoane cu risc** (vârsta, condiţii de muncă şi alimentaţie, antecedente digestive de tip gastric);

b) **Investigaţie clinică** atentă şi repetată pentru a sesiza o simptomatologie clinică voalată, nespecifică, polimorfă şi supunerea acestora la examinarea paraclinică **până la confirmarea sau infirmarea neoplaziei.**

Deşi s-ar părea că examenul clinic nu ar putea distinge cancerul incipient şi că la aceleaşi simptome de bănuială, boala ar putea fi deja înaintată, deocamdată numai o supraveghere clinic atentă, sau o interpretare clinică cât mai vigilentă şi perspicace reprezintă punctul de plecare al investigaţiilor din etapa următoare.

Stadializarea TNM a cancerului gastric

Tabelul 1. Stadializarea AJCC/UICC

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T4	N1-3	M0
	T1-3	N3	M0
	Orice T	Orice N	M1

T0 – carcinom «in situ»
T1 – cancer limitat la mucoasă şi sub mucoasă
T2 – cancer limitat la musculară
T3 – cancer invadează seroasa
T4 – cancer invadează organele din jur

N0 – fără adenopatie
N1 – invadaţi ganglionii de vecinătate
N2 – invadaţi ganglionii la distanţă

M0 – fără metastaze
M1 – cu metastaze

BCU "IOAN CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tratamentul cancerului gastric

În ultimele decenii tratamentul cancerului gastric a cunoscut modificări profunde, legate atât de îmbunătățirea mijloacelor de diagnostic, cât și de tactica și decizia terapeutică și de ameliorarea tratamentelor adjuvante.

Tratamentul cancerului gastric a devenit, în ultimele decenii, un tratament complex, individualizat, folosind o gamă foarte variată de mijloace care trebuie să se combine și să se succeadă în mai multe etape tactice. În aceste condiții nu mai este vorba de un singur tratament, ci despre o strategie terapeutică, care nu mai poate fi aplicată de un singur medic, ci reclamă un efort de gândire și acțiune colectivă, multidisciplinară.

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical are ca obiectiv vindecarea, prin îndepărtarea organului purtător al tumorii prin operație radicală, fie prelungirea duratei de viață prin operație paliativă.

Indicațiile chirurgicale în cancerul gastric sunt:

- de urgență (în perforație și hemoragie);
- elective (în formele necomplicate) cu obiectiv radical sau paliativ.

De urgență sau electivă, indicația chirurgicală este absolută, cu excepția unor contraindicații motivate de: starea generală alterată cu caşexie, ascită, ganglioni supraclaviculari stângi, prezența metastazelor evidente. În caz de contraindicație bolnavul este declarat inoperabil.

Decizia pentru un procedeu sau altul aparține în întregime chirurgului și se ia intraoperator, după o explorare atentă și competentă la vedere și la palpare a stomacului în întregime, a tumorii, ficatului, lanțurilor ganglionare, colonului și mezocolonului transvers, intestinului subțire, peritoneul. În funcție de această explorare chirurgul va opta pentru:

- operație radicală după un anumit procedeu adaptat leziunii, sau
- operație paliativă, inclusiv rezecția paliativă, al cărei scop mai modest este de a obține o supraviețuire de mai lungă durată și de o mai bună calitate decât derivațiile digestive.

Cancerul gastric este o afecțiune ce diseminează cu predominență pe căi limfatice, neputând fi neglijată nici difuzarea pe cale sanguină. De aceea, toate aceste forme de gastrectomie pentru a fi radicale se vor însoți obligatoriu de limfadenectomia largă a teritoriului limfatic al stomacului, extirpându-se cu minuțiozitate toate grupele ganglionare.

Rezecția gastrică subtotală radicală

Prin rezecție gastrică subtotală radicală se înțelege acea rezecție subtotală gastrică care îndepărtează procesul tumoral, în totalitate și la distanță, împreună cu micul și marele epiploon și toți ganglionii perigastrici (figura 43.3).

Dacă tumora este juxtapilorică, se vor rezeca din duoden 3 cm subpiloric, fiindcă celulele canceroase difuzează subpiloric retrograd prin limfaticele parietale duodenale. Închiderea bontului duodenal se va face în bursă și în sutură în dublu strat.

Gastrectomia radicală proximală (polară superioară)

În această intervenție se îndepărtează împreună cu polul superior gastric o mare parte din marele epiploon, ligamentul gastro-colic, ligamentul gastro-splenic cu splina

şi micul epiploon. În caz de cancer al cardiei este obligatorie ablaţia esofagului inferior. Indicaţiile sunt relativ rare (în cancerul subcardial sau al jumătăţii superioare a micii curburi) şi aşa cum aminteam indicaţia este controversată sau chiar contraindicată (figura 43.4).

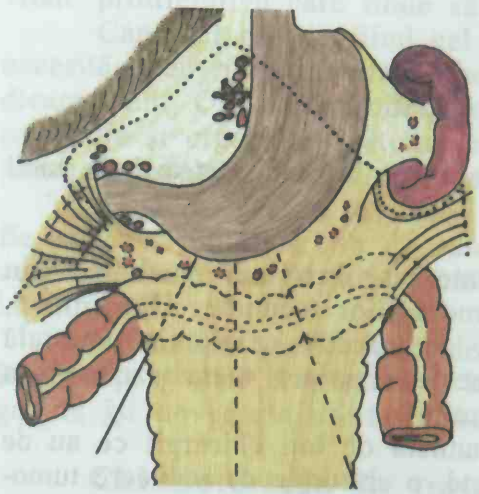


Figura 43.3. Gastrectomia subtotală radicală.

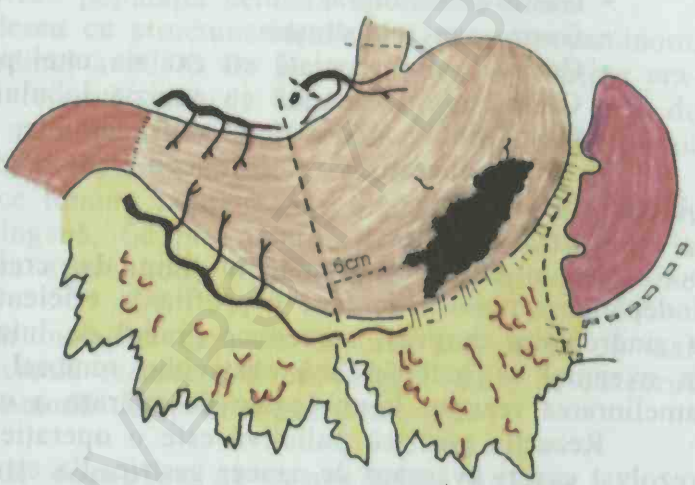


Figura 43.4. Gastrectomia polară superioară.

Gastrectomia totală radicală

Este operaţia prin care se îndepărtează stomacul în totalitate, de la mucoasa esofagiană la mucoasa duodenală, împreună cu marele şi micul epiploon, splina şi toate cele 16 grupe ganglionare limfatice, după autorii japonezi (figura 43.5). Restabilirea continuităţii digestive se poate realiza prin anastomoza eso-jejunală termino-terminală sau termino-laterală (figura 43.6).

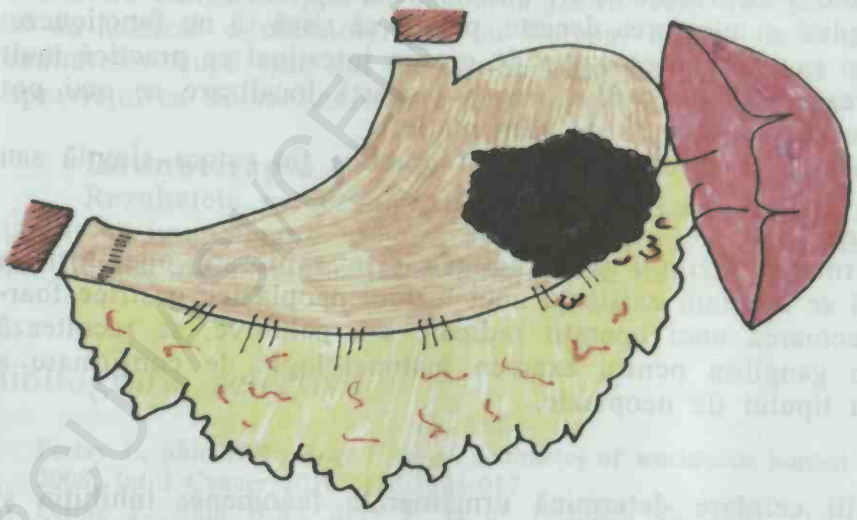


Figura 43.5. Gastrectomia totală radicală.

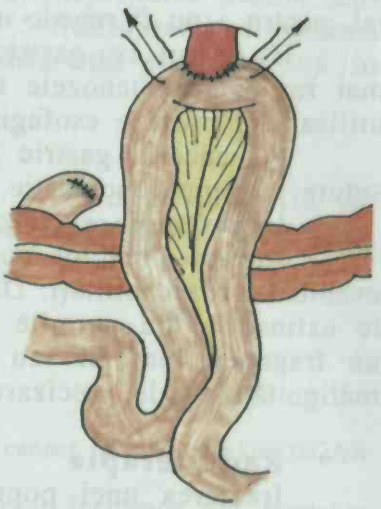


Figura 43.6. Anastomoza eso-jejunală termino-laterală.

BCU "IULIA HAŞDEU" UNIVERSITY LIBRARY

Operații radicale complexe

Aceste operații au ca obiectiv, alături de îndepărtarea stomacului purtător al unei leziuni neoplazice, și exereze lărgite în zonele anatomice limitrofe impuse de extensia prin contiguitate a neoplaziei. Astfel sunt cunoscute și utilizate:

- Gastro-colectomia;
- Gastro-pancreatectomia;
- Gastrectomia asociată cu excizia unei porțiuni de diafragm;
- Gastrectomia asociată cu excizia lobului stâng hepatic;
- Gastrectomia asociată cu ooforectomie.

În toate operațiile radicale complexe amintite mai sus se îndepărtează în mod obligatoriu și splina.

Rezecția paliativă

Are o eficiență limitată în timp, dar creează numeroase beneficii imediate. Prin îndepărtarea tumorii se face o profilaxie eficientă a hemoragiilor secundare din tumoră, a sindromului dureros, se reduce gradul de intoxicație, de infecție și cașexie tumorală și eventual se îndepărtează obstacolul tumoral, încetinește creșterea metastazelor prin ameliorarea reacției imunologice de apărare a organismului.

Rezecția gastrică paliativă este o operație recomandată de toți chirurgii ce au de rezolvat cazuri avansate de cancer gastric. Ea este, în fond, o chirurgie de reducere tumorală și permite efectuarea unor tratamente complementare operației, ca radioterapia etajului supramezocolic intra- și/sau postoperatorie sau tentativa unei chimioterapii paliative.

Statisticile prezentate arată că supraviețuirea la 5 ani după o gastrectomie paliativă ajunge la 5-10%. Toate celelalte procedee paliative: gastro-entero-anastomoze, stomii și by-pass-uri au dat rezultate cu mult inferioare.

Operații de ocolire

Sunt indicate în cazul cancerelor gastrice foarte extinse, nerezecabile și care, fiind plasate în apropierea cardiei sau pilorului, împiedică tranzitul alimentar.

Pentru tumorile stenozante antro-pilorice se practică diferite tipuri de gastro-entero-anastomoze. Gura de anastomoză nu trebuie să fie plasată în apropierea procesului tumoral, pentru a nu fi repede invadată și nici prea departe, pentru că riscă să nu funcționeze.

By-passul eso-gastric cu sau fără interpoziție de grefon intestinal se practică mult mai rar pentru stenozele nerezecabile de cardie. Pentru această localizare se mai pot utiliza endoproteze esofagiene și gastrostome de alimentație.

În cancerul gastric perforat și nerezecabil se pot practica fie sutura simplă sau sutura cu epiploonoplastie.

Laparotomia exploratorie

Are ca obiectiv confirmarea leziunii și aprecierea prin explorare operatorie a eventualei rezecabilități. Dacă se constată existența unei leziuni neoplazice gastrice foarte extinse ce nu permite efectuarea unei operații radicale sau paliative, se recoltează un fragment tumoral sau un ganglion pentru examen histopatologic de confirmare a malignității și de precizare a tipului de neoplazie.

Radioterapia

Iradierea unei populații celulare determină următoarele fenomene: inhibiția și întârzierea mitozelor, modificări cromozomiale, diferențierea și moartea celulară, ultimul fiind cel mai important din punct de vedere al radiobiologiei și radioterapiei.

Tumorile răspund la iradiere prin reducerea progresivă a volumului lor care, în funcţie de doză, poate fi mai mult sau mai puţin completă. Intervalul de timp în care are loc această regresiune diferă foarte mult, în funcţie de histologie. După inhibiţia iniţială a mitozelor şi distrugerea celulelor, în ţesutul iradiat se constată o intensă activitate proliferativă care tinde să regenereze populaţia celulară la nivelul iniţial.

Cancerul gastric fiind cel mai adesea cu structura histologică de adenocarcinom, necesită doze ridicate de iradiere, de ordinul a 60-70 Gy pentru a se putea obţine eradicarea lui. Ori această doză nu este tolerată nici de mucoasa gastrică şi nici de ţesuturile şi organele sănătoase care, în mod inevitabil, sunt iradiate simultan cu ţesutul tumoral, rezultând complicaţii grave care compromit metoda.

Cancerul gastric, de altfel ca orice tumoră malignă, disemineză relativ precoce, fie pe cale limfatică, fie pe cale hematogenă, fie prin continuitate sau contiguitate la organele şi ţesuturile din vecinătate. În faţa acestei diseminări, radioterapia devine insuficientă.

În lumina acestor consideraţii, cu încercări care au devenit din ce în ce mai îndrăzneţe şi mai promiţătoare, la ora actuală radioterapia cu energii înalte în cancerul gastric îşi dovedeşte utilitatea doar ca metodă complementară chirurgiei.

Chimioterapia în tratamentul complex al cancerului gastric

Agresivitatea deosebită a cancerului gastric agravează mult prognosticul, deoarece chiar în stadiile precoce (mucos sau submucos) se pot găsi metastaze ganglionare într-o proporţie de 15%, situaţie care explică insuccesele exerezei chirurgicale şi justifică asocierea chimio- şi radioterapiei.

Chimioterapia după chirurgia radicală sau paliativă este considerată la ora actuală puţin eficace, deoarece nu avem încă un citostatic specific pentru cancerul gastric şi nu există o schemă terapeutică bine codificată şi urmărită în timp şi pe un număr mare de bolnavi.

În mai multe din studiile controlate şi randomizate comunicate până în prezent, rezultatele chimioterapiei în cancerul gastric sunt decepţionante. Majoritatea acestor studii au utilizat o chimioterapie cu tiotepa, mitomicin-C sau 5-fluorouracil. Evaluarea rezultatelor după doi ani de la operaţie nu arată nici o diferenţă semnificativă în supravieţuirea bolnavilor trataţi faţă de grupul de control.

Imunoterapia

Rezultatele cercetărilor făcute pentru cancerul gastric în stadiile II şi III, au stabilit că imunoterapia singură este puţin eficace, de aceea se asociază cu chimioterapia. Durata tratamentului imunoterapic este de 18 luni.

Bibliografie selectivă

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOSCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127:2893-917.
2. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Online]. Available: http://globocan.iarc.fr. Accessed June 3, 2014.

3. Fock K.M., Ang T.L. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and gastric cancer in Asia. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25:479-86.
4. de Martel C., Forman D., Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. Gastroenterol Clin North Am 2013; 42:219-40.
5. Vauhkonen M., Vauhkonen H., Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20:651-74.
6. Saito D., Boku N., Fujioka T. et al. Impact of H. pylori eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese Intervention Trial (JITHP-Study). A Randomized Multi-Center Trial. Gastroenterology 2005; 128 Suppl 2:A4.
7. Kato M., Asaka M. Eradication of Helicobacter pylori for the incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic resection. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22:A64.
8. Sato T., Fukuyama T., Suzuki T. et al. Studies of causation of gastric cancer 2. The relation between gastric cancer mortality rate and salted food intake in several places in Japan. Bull Inst Public Health 1959; 8:187-98.
9. Wang X.Q., Terry P.D., Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. World J Gastroenterol 2009; 15:2204-13.
10. Joossens J.V., Hill M.J., Elliott P. et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. Int J Epidemiol 1996; 25:494-504.
11. Maehara Y., Okuyama T., Oshiro T., Baba H., Anai H., Akazawa K., Sugimachi K. - Early carcinoma of the stomach - Surg.Gynecol.Obstet, 177 (6), 1993, 593-7.
12. Yoshimori M. Progress in studies of early gastric cancer in Japan. Jpn. J. Clin. Oncol., 14 (2): 149, 1994.
13. Sugimachi K. - Treatment of gastric cancer Curr.Opin.Gen.Surg., 1993, 216-8.
14. Takasu S., Tsuchiya H., Kitamura A., Yoshida S., Ito M., Sakurai Y., Funatomi T., Ikegami F. Detection of early gastric cancer by panendoscopy. Jpn. J. Clin. Oncol., 14 (2): 243 -252, 1984.

BCU IAȘI/CENTRAL UNIVERSITARĂ

44. CANCERUL MAMAR

Alexandru Blidaru, Cristian I. Bordea, Mihai Pleşca, Mihaela Radu

Epidemiologie

Cancerul mamar este cea mai întâlnită formă de cancer la femei. Reprezintă, după cancerul pulmonar, a doua cauză de deces în rândul populaţiei de sex feminin.

Incidenţa cunoaşte valori ridicate în ţările mai dezvoltate, la nivel european aceasta fiind mai mare în ţările nordice faţă de cele din sud. La nivel global, chiar dacă cifrele arată o incidenţă în creştere, mortalitatea a scăzut semnificativ în ultimele două decenii. În România, în ceea ce priveşte cancerul de sân, ultimele date statistice arată o incidenţă de 7929 cazuri noi/an, cu o mortalitate de 3101 decese/an, mai ridicată faţă de media europeană.

Analiza distribuţiei incidenţei pe diferite grupe de vârstă, relevă două aspecte caracteristice: o creştere proporţională cu vârsta şi o creştere până la o anumită vârstă urmată de o scădere a frecvenţei bolii la femeile cu vârstă înaintată, de peste 70 de ani.

Etiologie şi factori de risc

Etiologia cancerului glandei mamare are la bază interacţiunea dintre o serie de factori exogeni care acţionează pe un teren susceptibil genetic. Mutaţii ale proteinelor şi genelor care codifică procesele normale de diviziune şi apoptoză celulară conduc la degenerarea malignă de la nivelul celulelor epiteliale care tapetează lobulii glandulari sau ductele galactofore eferente lor.

În funcţie de sediul proliferării neoplazice, cancerul mamar este ductal sau lobular, invaziv sau in situ în funcţie de prezenţa sau absenţa efracţiei membranei bazale. Tipul histopatologic este alături de alţi factori de agresivitate criteriu în stabilirea tipului de intervenţie chirurgicală.

Factori endogeni

Riscul de cancer mamar creşte după 25-30 de ani, cele mai expuse la riscul de a dezvolta boala fiind femeile aflate în preajma instalării menopauzei.

Antecedentele familiale de cancer mamar la o rudă de gradul I dublează riscul de cancer mamar comparativ cu populaţia generală. Sunt implicate în acest fenomen existenţa unor mutaţii la nivelul genelor BRCA1 şi BRCA2 situate la nivelul cromozomului 17q21 şi respectiv 13. Trebuie menţionat că se consideră că numai 5-10% din toate cazurile de cancer mamar apar ca rezultat al unei predispoziţii genetice. Mai puţin de 1% din cazurile de cancer mamar la femeia vârstnică sunt în legătură cu mutaţia genei BRCA1, dar acest procent este de 30% pentru cancerul mamar apărut sub vârsta de 30 de ani. Menarha precoce şi menopauza tardivă sunt asociate cu o incidenţă mai mare a cancerului mamar. Prima naştere la vârstă înaintată reprezintă un factor de risc important. Femeile care au născut prima dată peste 30 de ani au un risc aproximativ de două ori mai mare decât cele care au născut înainte de 18 ani. Un parametru important este intervalul între menarhă şi prima sarcină; cu cât el este mai lung cu atât riscul este mai mare. Avortul spontan sau terapeutic în primul trimestru de sarcină,

efectuat înainte de prima naştere este factor de risc. Antecedentele personale de mastoză fibrochistică sau leziuni de hiperplazie reprezintă un factor de risc pentru apariţia cancerului mamar.

Factori de risc exogeni

Estrogenul, administrat în doză mare, o perioadă îndelungată de timp reprezintă un factor de risc pentru cancerul mamar. Se consideră că administrarea prelungită, pentru perioade mai mari de 10 ani a contraceptivelor orale la femeile tinere, înainte de prima naştere duce la creşterea riscului de cancer mamar cu aproximativ 35% faţă de femeile care nu au folosit niciodată contraceptive orale. Medicaţia hormonală de substituţie în post menopauză determină o reducere importantă a riscului apariţiei osteoporozei şi a bolilor cardiovasculare, dar administrată îndelungat reprezintă un factor de risc pentru cancerul mamar. Expunerea prelungită la radiaţii ionizante, electromagnetice sau ultraviolete, la vârste tinere, reprezintă de asemenea un factor de risc important.

Cancerul mamar, spre deosebire de cel pancreatic, hepatic, sau de tumorile maligne cerebrale, are un prognostic mai favorabil, cu atât mai bun cu cât diagnosticul este stabilit în stadii incipiente. Supravieţuirea la 5 ani este de peste 95% în stadiile 0 şi I, 93% în stadiul II, 72% în stadiul III şi 22% în stadiul IV.

Screeningul pentru cancerul mamar reprezintă un program standard pentru detecţia precoce a bolii în sistemele de sănătate din ţările dezvoltate, fapt care explică rata mortalităţii prin cancer mamar din aceste ţări semnificativ mai mică faţă de cea din ţări care nu au implementat astfel de politici sanitare. Depistarea bolii în stadii incipiente nu doar creşte supravieţuirea, dar reprezintă şi un instrument eficient de reducere a costurilor pe care tratamentul multimodal al acestei maladii, cu atât mai mult în stadii avansate, le implică.

Screeningul cancerului glandei mamare se efectuează prin mamografie bilaterală în două incidenţe, adresându-se femeilor cu vârste între 40 şi 70 de ani, cu o frecvenţă a examinării la 1–2 ani. Pentru pacientele cu sâni denşi, cu sensibilitate mai ridicată decât examenul mamografic în depistarea unor leziuni suspecte este ecografia mamară.

Diagnostic

Pacienta descoperă tumora mamară prin autopalpare sau în urma unui examen imagistic de rutină.

Clinic

Tumora mamară reprezintă în majoritatea cazurilor primul semn al neoplasmului mamar.

Caracteristicile clinice ale unei tumori mamare maligne sunt: formă neregulată, imprecis delimitată, consistenţă fermă, inegală, aderenţe la tegumente şi la planurile profunde, nedureroasă. Durerea este prezentă în cazuri excepţionale sau avansate când sunt invadate structuri de vecinătate. Eritemul mamelonar însoţit de prurit şi ulterior eroziunea mamelonului este forma de debut a bolii Paget a sânului. Scurgerea mamelonară poate fi prima manifestare a cancerului mamar intraductal. Clasic se consideră că scurgerea mamelonară este sugestivă pentru cancer când este spontană, unilaterală şi serohematică. Modificarea formei sau a volumului sânului precum şi apariţia unor zone de retracţie cutanată pot reprezenta primele semne de cancer mamar. Fenomenele inflamatorii (edemul cutanat, eritemul, hipertermia şi durerea) care interesează în întregime sânul fără să poată fi decelată o tumoră, pot fi manifestările unei forme grave de can-

cer mamar: mastita carcinomatoasă. Adenopatia axilară poate fi primul semn în cazul cancerului mamar infraclinic. În cazuri foarte rare simptomatologia de debut a cancerului mamar poate fi datorată manifestărilor clinice ale metastazelor la distanţă: dureri osoase, ascită, tuse şi dureri toracice, manifestări neurologice.

Imagistic

Deşi este una dintre cele mai vechi investigaţii paraclinice, **mamografia** rămâne pe departe cea mai utilă şi folosită metodă imagistică în diagnosticul afecţiunilor mamare. Cele mai importante indicaţii ale mamografiei sunt: screening, diagnosticul cazurilor simptomatice şi supravegherea postterapeutică a sânului controlateral după mastectomie, şi în cazurile tratate conservator şi a sânului ipsilateral.

Imaginile radiologice sugestive pentru cancerul mamar sunt:

• Opacitate densă, neomogenă, cu margini neregulate, fără contur precis, estompate cu prelungiri spiculare în ţesutul mamar, realizând o imagine stelată

• Microcalcificări ce fie că însoţesc o opacitate, fie sunt singura modificare evidenţiabilă mamografic. Microcalcificările sunt prezente în aproximativ 60% din cancerele depistate mamografic. Calcificările care însoţesc un proces malign sunt în majoritatea cazurilor de mici dimensiuni (0,1-0,3 mm), numeroase, variabile ca formă, de densităţi diferite, dispuse în focar

• Îngroşarea, edemul şi retracţia tegumentului, care pot fi evidenţiate radiologic înainte de a avea expresie clinică.

Depistarea mamografică a cancerului mamar infraclinic a făcut să apară problema localizării leziunilor evidenţiate mamografic care nu au însă expresie clinică. Astfel chirurgul trebuie să opereze o imagine şi adesea chiar intraoperator leziunea este greu de găsit. Există mai multe tehnici de localizare folosite în chirurgia oncologică: tehnica cu trasor radioactiv, injectare de colorant vital, localizare cu ace harpon cu mandren metalic, marcajul cu carbon, plasarea la nivelul leziunii a unor repere radioopace şi injectarea de substanţe fosforescente cu expunere la infraroşu, care permite injectarea substanţei şi detecţia în timp real.

Mamografia digitală prezintă multe avantaje potenţiale faţă de mamografia convenţională, ce foloseşte ca substrat filmul radiologic. Tehnica digitală poate folosi o gamă mai largă de expuneri astfel încât diferenţe mici între două ţesuturi devin evidente; tehnicile de procesare a imaginii permit accentuarea diferitelor caracteristici.

Ecografia glandei mamare a devenit o metodă tot mai întrebuinţată, folosindu-se în mod curent pentru diagnosticarea tumorilor şi chisturilor mamare. Ecografia este, după mamografie, cea mai utilă investigaţie imagistică în diagnosticul afecţiunilor mamare. Avantajele acestei metode sunt: este neinvazivă, nedureroasă, decelează diferenţele de densitate (solid/lichid), oferă imagini în timp real, ce pot ghida o puncţie şi are un cost scăzut.

Caracteristicile ecografice care sugerează malignitatea leziunii mamare sunt aria lacunară de formă neregulată, imprecis delimitată, ecostructura neomogenă, axul mare perpendicular pe suprafaţa tegumentelor îngroşarea tegumentelor, prezenţa spiculaţiilor şi a haloului gros hiperecogen, "*Taller than wide*" (dimensiunea verticală > dimensiunea orizontală).

Galactografia este mamografia efectuată după injectarea de substanţă radioopacă în canalele galactofore. Este o metodă utilă în cazul scurgerilor mamelonare pentru a

evidenţia eventualele modificări de la nivelul canalelor galactofore şi a stabili sediul leziunii. Pot apărea imagini lacunare intraductale şi distensii, amputaţii sau dezorganizări ale canalelor galactofore.

Indicaţia **tomografiei computerizate** în cancerul glandei mamare o reprezintă stabilirea extensiei parietale a tumorilor voluminoase. Rezoluţia imaginilor tomografice este inferioară celei obţinute prin mamografie şi nu aduce precizări suplimentare în cadrul unui examen de rutină. De asemenea, tomografia computerizată cerebrală, toracică şi abdominală este o componentă esenţială în stabilirea eventualei extensii la distanţă a bolii.

Imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) este tehnica cu cea mai mare sensibilitate folosită în diagnosticul cancerului mamar. Tehnica poate fi folosită la persoanele tinere cu structură densă a glandei mamare, pacientele cu implanturi mamare şi/sau multiple microcalcificări la care explorarea imagistică standard s-a dovedit dificilă.

IRM şi-a dovedit utilitatea şi în stadializarea cancerului glandei mamare prin stabilirea cu precizie a extensiei locale, a multifocalităţii, multicentricităţii şi bilateralităţii tumorilor mamare în vederea unei indicaţii terapeutice corecte.

Tomografia cu emisie de pozitroni (Positron Emission Tomography) permite evidenţierea unor modificări funcţionale, o caracterizare metabolică, nu numai localizarea spaţială a leziunii. Tumora malignă are în general un metabolism modificat faţă de ţesuturile normale, anomalie care poate fi evidenţiată folosind trasori metabolici marcaţi cu emiţători de pozitroni. Substanţa cea mai des folosită în prezent este fluoro-deoxyglucoza, un omolog structural al glucozei. Această tehnică oferă şi informaţii privind răspunsul la tratament deoarece s-a constatat că modificările metabolice din tumoră precedă modificările în dimensiuni.

Odată decelată prezenţa unei formaţiuni tumorale cu caractere clinice şi imagistice suspecte, se impune stabilirea unui diagnostic de certitudine prin prelevarea de probe de ţesut de la nivelul tumorii, în vederea examenului histopatologic. Există multiple metode de recoltare a materialului bioptic:

- amprentă sau raclaj din tumorile mamare ulcerate;
- puncţie aspirativă cu ac subţire (FNAC – Fine Needle Aspiration Cytology) – furnizează aspirat pentru examenul citologic (atunci când intervenţia chirurgicală nu este indicată ca prim act terapeutic);
- puncţie biopsie – furnizează fragmente tisulare suficient de mari pentru diagnosticul histopatologic şi imunohistochimic;
- biopsia excizională – excizia tumorii în totalitate.

Examinarea histopatologică a cancerului mamar aduce informaţii ce fac posibil diagnosticul leziunii, determinarea prognosticului bolii şi permite o înţelegere mai bună a biologiei neoplasmului. Imunohistochimia aduce informaţii utile cu privire la receptorii hormonali (estrogen, progesteron) şi la statusul genei HER2 (C-erb B2), ceea ce contribuie la optimizarea tratamentului.

Clasificarea TNM

Stadializarea TNM se referă la etapele evoluţiei bolii în funcţie de dimensiunea tumorii, invazia ganglionilor limfatici şi metastazele la distanţă.

Tumora primară (T):

Tx - tumora primară nu poate fi evaluată

T0 - nu există dovezi care să indice prezenţa unei tumori primare
Tis - carcinom in situ (DCIS, LCIS, boală Paget cu afectare strict mamelonară)
T1 - tumoră cu diametrul maxim </=2 cm
T1 mic: <1 mm
T1a: 1-5 mm
T1b: 5-10 mm
T1c: 10-20 mm
T2 - tumoră cu diametrul maxim >2 cm şi </=5cm
T3 - tumoră cu diametrul maxim >5 cm
T4 - tumoră cu extensie directă la peretele toracic sau tegument (nu contează dimensiunile)
T4a: Extensie la peretele toracic
T4b: Edem/ulceraţie cutanată, sau noduli de permeaţie pe tegumentul mamar ipsilateral
T4c: T4a + T4b
T4d: Carcinom inflamator

Ganglionii limfatici (N):
Nx - invazia ganglionilor limfatici nu poate fi evaluată
N0 - nu există invazie tumorală în ganglionii limfatici
N1 - ganglionii axilari sunt invadaţi şi îşi păstrează mobilitatea

N2
N2a: ganglionii axilari sunt invadaţi şi fixaţi între ei sau de alte structuri
N2b: ganglionii mamari interni sunt singurii invadaţi

N3
N3a: invazia ganglionilor subclaviculari
N3b: invazia ganglionilor mamari interni şi axilari
N3c: invazia ganglionilor supraclaviculari

Metastazele (M):
Mx - prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi evaluată
M0 - nu există metastaze la distanţă
M1 - există metastaze la distanţă

Gradul histopatologic (G) poate avea 3 valori (1, 2, 3) şi se referă la cât de mult se diferenţiază materialul tisular tumoral de ţesutul de origine, gradul 3, cel mai slab diferenţiat, reprezentând un factor de prognostic negativ pentru evoluţia bolii.
Stadiile bolii, conform clasificării TNM, sunt:

Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul IIA	T0-1	N1	M0/T2 N0 M0
Stadiul IIB	T2	N1	M0/T3 N0 M0
Stadiul IIIA	T0-3	N2	M0/T3 N1 M0

BCU "VASILE GOLDIŞ" UNIVERSITY LIBRARY

Stadiul IIIB T4 N0-2 M0
Stadiul IIIC T0-4 N3 M0
Stadiul IV T0-4 N0-3 M1

Chirurgia cancerului glandei mamare

Introducerea mastectomiei radicale de către Halsted a marcat începutul erei moderne în chirurgia cancerului mamar, tehnică ce a reprezentat intervenţia chirurgicală de elecţie pentru această boală multe decenii. Mastectomia radicală a reuşit să îmbunătăţească supravieţuirea şi a redus procentul de recidivă locală. Timp de mai bine de 50 de ani, chirurgia cancerului mamar a fost ghidată de principiile chirurgiei radicale ale lui Halsted.

În prezent mastectomia radicală are indicaţii limitate, fiind înlocuită de diferite tehnici de mastectomie radicală modificată sau tratament conservator. Mastectomia radicală modificată rămâne şi astăzi pentru chirurgia cancerului mamar standardul faţă de care toate celelalte opţiuni trebuie apreciate. Mastectomia determină însă o mutilare profundă şi o traumă psihologică majoră.

Pornind de la argumentele că muşchii pectorali nu sunt sediul metastazelor şi că păstrarea lor nu reduce posibilitatea evidării ganglionare, s-au imaginat tehnici chirurgicale mai puţin mutilante decât mastectomia radicală.

Aceste tehnici, care conservă marele pectoral sau ambii muşchi pectorali sunt denumite generic *mastectomii radicale modificate* (Patey şi Dyson, Auchincloss - Madden, Chiricuţă, tehnica IOB – Institutul Oncologic Bucureşti). Mastectomia radicală modificată reprezintă azi principala tehnică utilizată pentru tratamentul chirurgical al cancerului mamar.

Comun pentru toate aceste tehnici au fost:

- incizia tegumentelor eliptică oblică sau transversală circumscriind sânul la distanţă de incizia efectuată pentru examenul histopatologic intraoperator;
- decolarea lambourilor cutanate la nivelul inserţiei cutanate a ligamentelor Cooper, pe care o efectuăm cu bisturiul electric, disecţia se întinde până la claviculă, stern, drept abdominal şi marginea externă a marelui dorsal;
- decolarea glandei mamare de muşchiul mare pectoral împreună cu fascia muşchiului.

Elementul care diferenţiază aceste tehnici este modul în care se realizează limfadenectomia axilară şi interpectorală.

În tehnica Patey se rezecă muşchiul mic pectoral pentru a permite un acces mai bun spre vârful axilei şi se conservă muşchiul mare pectoral.

În tehnica Madden se conservă ambii muşchi pectorali şi limfadenectomia este posibilă prin tracţiunea în sus şi spre medial a acestor muşchi. Necesită o experienţă chirurgicală mai mare şi chiar şi aşa evidarea în totalitate a staţiei III nu este certă întotdeauna. Nu e recomandabilă în cazurile avansate şi la bolnavele cu muşchi pectorali bine dezvoltaţi.

În rest, tehnicile sunt similare şi operaţia se încheie cu controlul hemostazei şi sutura tegumentelor. În majoritatea cazurilor, drenajul postoperator este aspirativ.

Tratamentul conservator al cancerului glandei mamare

În stadiile puţin avansate cancerul mamar poate fi tratat eficient fără ca sânul să fie extirpat. Această atitudine poartă numele de tratament conservator deoarece conservă sânul în care s-a dezvoltat tumora. Obligatoriu, în tratamentul conservator pentru cancer mamar se asociaza radioterapia.

Obiectivele tratamentului conservator sunt:

◊ Supravieţuire similară cu cea după mastectomie
◊ Controlul local al bolii (rată mică de recădere)
◊ Obţinerea de informaţii pentru evaluarea prognostică
◊ Rezultat estetic bun

Tratamentul conservator este indicat pentru o categorie selecţionată de cazuri de cancer mamar puţin avansat (stadiul I şi II) cu tumori de mici dimensiuni. Se încearcă extinderea indicaţiei acestui tip de tratament şi pentru tumorile mai mari. Pentru ca aceste cazuri să poată beneficia de o chirurgie limitată, reducerea dimensiunii tumorii se realizează prin chimioterapie şi/sau radioterapie preoperatorie.

Alternativă a mastectomiei pentru stadiile puţin avansate ale cancerului mamar, chirurgia conservatoare îşi propune să păstreze sânul cât mai puţin modificat, deci să evite mutilarea. Acest tip de chirurgie trebuie să asigure simultan două deziderate: controlul local al bolii şi obţinerea unui rezultat estetic bun. Când compromisul nu este realizabil, deci când nu se poate efectua o rezecţie suficientă din punct de vedere oncologic fără ca deformarea sânului să devină inacceptabilă, atunci cazul nu are indicaţie pentru tratament conservator. Prin examenul histopatologic al piesei operatorii chirurgia oferă posibilitatea obţinerii unor informaţii esenţiale pentru evaluarea prognostică şi orientarea terapeutică.

Controlul local optim al bolii în condiţiile unei chirurgii conservatoare nu se poate realiza decât în asociere cu iradierea sânului şi eventual al ariilor ganglionare regionale.

Ganglionii axilari sunt frecvent sediul metastazelor cancerului mamar. Aproximativ 1/3 din bolnavele cu tumoră în treapta T1 şi aproape ½ din bolnavele cu T2 au invazie ganglionară axilară. Diagnosticul clinic al stării ganglionilor este o evaluare puţin fidelă, deoarece în caz de N0 aproximativ 25% din cazuri au metastaze ganglionare, iar în caz de N1 în 25% din cazuri este vorba de un rezultat fals pozitiv. Starea reală a ganglionilor axilari este un factor esenţial de prognostic.

Acestea sunt motivele pentru care disecţia axilară are dublu scop, curativ şi diagnostic.

Tratamentul conservator are contraindicaţii absolute şi relative.

Contraindicaţii absolute: trimestrul I sau II de sarcină; două sau mai multe tumori în cadrane separate ale sânului; microcalcificări difuze; radioterapie a sânului în antecedente.

Contraindicaţii relative: raport nefavorabil dimensiune tumoră/sân; boală de colagen; macromastie (nu se poate obţine omogenitatea dozei de iradiere); localizarea retroareolară a tumorii.

Alte criterii de excludere sunt: imposibilitatea obţinerii de margini negative, tip histopatologic lobular sau cribriform (multifocalitate, multicentricitate), refuzul bolnavei de a face iradierea, preferinţa bolnavei pentru mastectomie (determinată mai ales de frica de recidivă).

Tratamentul conservator trebuie efectuat numai după ce chirurgul, radioterapeutul, oncologul şi radiologul au ajuns la concluzia că acest tratament este indicat şi după ce pacienta înţelege alternativele terapeutice şi alege tratamentul conservator.

Chirurgia oncoplastică

Chirurgia oncoplastică presupune asocierea principiilor şi metodelor de chirurgie oncologică cu cele de chirurgie plastică, care permit rezecţii adecvate din punct de vedere al siguranţei şi obţinerea unui rezultat estetic mai bun.

Reconstrucţia sânului după mastectomie îmbunătăţeşte calitatea vieţii acestor paciente deoarece diminuează impactul psihologic, social şi sexual al intervenţiei chirurgicale.

În ultimele decenii, reconstrucţia sânului a devenit o parte integrantă a planului de tratament şi conduitei în cancerul mamar.

Reconstrucţia sânului poate folosi ţesut autolog (lambouri musculo-cutanate sau libere), implanturi sau ambele. Tehnicile cele mai obişnuite sunt implanturile cu conţinut salin, lambourile musculo-cutanat din muşchiul drept abdominal (TRAM flap) sau mare dorsal (latissimus dorsi flap).

Criteriile de selecţie pentru reconstrucţia cu ţesut autolog includ: paciente tinere, cu o speranţă de viaţă lungă, cu susceptibilitate la complicaţii în cazul implanturilor sintetice, cancer de sân bilateral. Reconstrucţiile cu ţesut autolog sunt bine tolerate, suportă mai uşor radioterapia, sânul se comportă în mare măsură ca un sân natural, inervaţia se poate dezvolta în ţesut, dar au şi unele dezavantaje cum ar fi faptul că necesită o intervenţie chirurgicală de lungă durată, mai complexă, pacienta trebuie să aibă un status biologic suficient de bun, şi este necesar un chirurg cu experienţă.

Implanturile sunt sub forma unor anvelope de silicon umplute cu ser fiziologic, gel de silicon sau ambele. Reconstrucţiile mamare folosind implanturi sintetice sunt o forma facilă de reconstrucţie, sunt relativ nepericuloase şi mai puţin costisitoare. Există dezavantaje, ca de pildă formarea unei capsule fibroase, infecţia periprotetică, fisurarea învelişului de silicon cu pierderea etanşeităţii protezei. Sânul protezat cu implant sintetic este mai puţin natural, iar creşterea în greutate duce la asimetrie mamară.

Indicaţia de folosire a implanturilor sintetice include paciente cu morbiditate asociată importantă, paciente ce dispun de puţin ţesut autolog pentru reconstrucţie şi paciente care solicită în mod special implanturi sintetice.

Reconstrucţia mamară cu implant poate fi realizată:

- în acelaşi timp operator cu mastectomia subcutanată (skin-sparing mastectomy), cu sau fără conservarea complexului areolomamelonar (în funcţie de localizarea tumorii) utilizând un implant cu silicon, cu forma anatomică, obţinându-se astfel un aspect mai natural al sânului. Proteza este plasată sub muşchiul mare pectoral, iar partea inferioară poate fi acoperită cu o plasă sintetică sau cu ADM (Acellular Dermal Matrix);
- la distanţă, după efectuarea mastectomiei şi terminarea tratamentului oncologic. Se poate reconstrui sânul folosind o proteză ce conţine numai ser fiziologic, tip Expander, care necesită înlocuire la 6 luni cu o proteză definitivă cu silicon, sau o proteză ce conţine ser fiziologic într-o anvelopă cu gel silicon, tip Becker, care nu mai necesită înlocuire. Ambele proteze au acelaşi principiu: de destindere progresivă a tegumentului prin umplerea treptată cu ser fiziologic, până la obţinerea dimensiunilor potri-

vite în comparaţie cu sânul controlateral. Tipul protezei este ales în funcţie de particularităţile anatomice ale pacientei.

În cazul unei macromastii şi a unei ptoze mamare importante, unde nu s-ar putea obţine omogenitatea dozei de iradiere după tratament conservator, se pot aplica tehnici de chirurgie oncoplastică prin asocierea unei rezecţii largi, în limite de siguranţă oncologică, cu mamoplastia reducţională, având astfel un volum mai mic de iradiat postoperator şi un aspect estetic bun.

Managementul leziunilor mamare infraclinice

Leziunea mamară infraclinică (nepalpabilă) este considerată o leziune ce nu depăşeşte 1 cm. Dincolo de acestă dimensiune se presupune că leziunea poate fi decelată la examenul clinic, sânul fiind un organ accesibil examinării. Dar, această limită de 1 cm este relativă, ea depinzând atât de caracterele tumorii (localizare, consistenţă), de caracterele glandei mamare (mărime, structură) în care ea se dezvoltă, cât şi de experienţa examinatorului. De exemplu, o tumoră de dimensiuni mici (câtiva mm), situată superficial, dură, poate fi uşor palpabilă, în timp ce o leziune de dimensiuni mai mari de 1-2 cm, situată profund într-un sân voluminos, nu poate fi evidenţiată clinic.

Excizia chirurgicală este metoda cea mai sigură pentru rezolvarea leziunilor mamare infraclinice descoperite mamografic. În timp ce puncţia cu ac subţire şi puncţia biopsie sunt numai metode de diagnostic, intervenţia chirurgicală are atât rol diagnostic, cât şi terapeutic. Prin excizia în totalitate a leziunii, se poate realiza un examen histopatologic complet, care permite un diagnostic cert. În funcţie de rezultatul examenului histopatologic intraoperator, se efectuează în continuare, în acelaşi timp operator, intervenţia chirurgicală curativă adecvată. Pentru a ghida excizia chirurgicală este necesară localizarea preoperatorie a acestor leziuni care sunt nepalpabile şi care sunt greu de identificat macroscopic chiar şi intraoperator. Dar spre deosebire de cazul puncţiilor, localizarea preoperatorie nu trebuie sa fie atât de precisă (este suficient ca reperul să fie în proximitatea leziunii) şi nu impune neapărat stereotaxie. Dezavantajele chirurgiei sunt legate de cicatricea postoperatorie intramamară care poate pune ulterior probleme de diagnostic diferenţial. Însă, în prezent, chirurgia este metoda optimă de rezolvare a leziunilor mamare infraclinice.

Tehnica ganglionului santinelă

Conceptul de ganglion santinelă a fost introdus în 1977 de Cabanas pentru neoplasmul penian. Jim Morton în 1992 preia această idee şi demonstrează veridicitatea invaziei secvenţiale pe cale limfatică în melanomul malign cutanat. Giuliano şi Krag în 1993 încep primele cercetări pentru studierea ganglionului santinelă în cancerul glandei mamare în stadii puţin avansate. Aceste cercetări, precum şi numeroasele studii ulterioare care au confirmat, au permis ca în anul 2000, şi respectiv 2002 UICC să introducă în clasificarea TNM evaluarea ganglionului santinelă pentru stadializarea corectă a melanomului malign şi a cancerului glandei mamare în stadii incipiente.

Conceptul de ganglion santinelă se bazează pe teoria de diseminare secvenţială a cancerelor pe cale limfatică. Când apare diseminarea neoplazică prin embolizare pe calea limfatică, invazia se produce iniţial într-un prim ganglion care drenează limfa de la nivelul tumorii. Acest ganglion a fost denumit ganglion santinelă. Identificarea, biop-

sia excizională, examenul histopatologic şi imunohistochimic al acestuia permit aprecierea stării ganglionilor regionali şi stabilirea indicaţiei de limfadenectomie regională.

Identificarea ganglionului santinelă în cancerul glandei mamare se poate efectua cu colorant vital, trasor radioactiv, sau combinând cele două tehnici.

Starea ganglionilor axilari reprezintă un factor esenţial de prognostic şi un element important în stabilirea conduitei terapeutice în cancerul mamar. Limfadenectomia este însă însoţită de morbiditate, iar în stadiile puţin avansate, eligibile pentru tratament conservator, este de multe ori inutilă. În aceste cazuri ganglionii sunt neinvadaţi într-o proporţie de 70-75%. O disecţie axilară limitată este dificilă, nu este nici ea lipsită total de complicaţii, dar mai ales nu este sigur că examenul unui număr limitat de ganglioni oferă o imagine fidelă asupra extensiei axilare a bolii.

Tratamentul oncologic

Tratamentul oncologic al cancerului mamar are atât caracter sistemic cât şi local, abordând secvenţa diseminării neoplazice. Rolul chimioterapiei este de a înlătura riscul ca eventualele celule neoplazice diseminate la distanţă să dea naştere unor metastaze. Radioterapia vizează sediul tumorii primare, având sarcina de a opri evoluţia, reduce dimensiunea şi de a neutraliza cu ajutorul radiaţiilor celulele maligne la nivel local. Stadiile avansate de boală stabilesc indicaţia de tratament neoadjuvant, intervenţia chirurgicală nefiind de primă intenţie. După intervenţia chirurgicală şi evaluarea statusului axilar precum şi a caracteristicilor histopatologice şi imunohistochimice ale tumorii, în cazul unei invazii ganglionare importante sau în cazul cancerului mamar triplu negativ (ER-, PGR-, HER2-) este necesară terapia adjuvantă. Astfel, chimioterapia preoperatorie se adresează formelor avansate locoregional şi are rolul de a converti la operabilitate şi de a creşte posibilitatea tratamentului conservator, în timp ce chimioterapia adjuvantă (postoperatorie) are ca scopuri scăderea riscului de recidivă şi metastazarea şi creşterea supravieţuirii. Chimioterapia paliativă este indicată în stadiul IV al bolii. Sunt utilizaţi mai ales agenţi alchilanţi, derivaţi de antraciclină şi taxan.

Radioterapia este o metodă importantă de tratament a cancerului glandei mamare. Radioterapia este un tratament locoregional care se adresează sânului şi grupelor ganglionare regionale. Ea se integrează într-o strategie antineoplazică multidisciplinară şi etalată în timp.

Radioterapia are patru indicaţii majore: preoperatorie, adjuvantă (postoperatorie), paleativă, hormonosupresivă. Iradierea preoperatorie – se adresează stadiilor avansate locoregional de boală, la care nu se obţine remisiune prin tratament citostatic, în scopul convertirii la operabilitate. Radioterapia adjuvantă (postoperatorie) – se efectuează în scopul îmbunătăţirii controlului local al bolii, la cazurile cu risc crescut de recidivă. Radioterapia paleativă – se adresează în principal metastazelor osoase, cerebrale, ganglionare şi cutanate.

În cadrul tratamentului conservator al cancerului mamar ea se adresează bolii minime reziduale cu scopul de a asigura împreună cu chirurgia limitată controlul local al bolii. Acest lucru duce la reducerea ratei de recidivă locală şi la îmbunătăţirea supravieţuirii. Radioterapia este utilizată în asociere cu chirurgia conservatoare pentru tratarea neoplasmului mamar, în principal în stadiile I şi II. Scopul acestei asocieri terapeutice este păstrarea sânului şi eradicarea bolii microscopice peritumorale.

Complicaţiile posibile ale radioterapiei sunt: edemul braţului, plexopatia brahială, diminuarea mobilităţii braţului, necroza ţesuturilor moi, fracturi costale, pneumonită radică, efect carcinogenetic la nivelul sânului, afecţiuni cardice.

Hormonoterapia este utilă pentru cazurile cu receptori estrogeni şi/sau progesteron pozitive. Cuprinde medicaţia antiestrogenă (Tamoxifen şi Fulvestrant), inhibitorii de aromataza - anastrazol, letrozol, exemestane, antagoniştii de LH-RH - Goselerinium, Triptorelinium, sau ablaţia chirurgicală a ovarelor - chirurgia deschisă/laparoscopie. Terapia moleculară ţintită cu anticorpi monoclonari include agenţi antiHER2 - trasturmab, antiHER1 şi antiHER2 - lapatinib, şi antiVESFR - antiangiogenetic - bevacizumab. În cazul metastazelor osoase sunt utilizaţi inhibitori de osteoclaste.

Testele genetice pentru evaluarea riscului de recidivă şi metastazare

Testul Oncotype DX este un test genomic care analizează activitatea unui grup de gene ce sunt implicate în evoluţia cancerului mamar şi răspunsul acestuia la tratament. Se poate utiliza în cazul unui:

- carcinom ductal in situ: pentru a estima atât riscul de recidivă al CDIS, dar şi riscul de a dezvolta o nouă formă de cancer invaziv la nivelul aceluiaşi sân şi în ce măsură ar putea beneficia de radioterapie după tratamentul chirurgical;
- carcinom invaziv, stadiu I sau II, pozitiv pentru receptori hormonali (estrogen), fără invazie ganglionară sau invazia a maxim 3 ganglioni, Her 2 negativ: pentru a estima riscul de recidivă a cancerului mamar şi, de asemenea, pentru a evalua necesitatea chimioterapiei după tratamentul chirurgical.

Testul analizează activitatea a 21 de gene, apoi calculează un scor, reprezentat de un număr de la 0 la 100; cu cât este mai mare scorul, cu atât riscul de recidivă este mai mare.

Testul MammaPrint este asemănător: analizează activitatea a 70 de gene şi se poate utiliza şi în cazul neoplasmelor negative pentru receptori hormonali. Testul Mammostrat se bazează pe studiul a 5 gene şi este disponibil numai pentru cancerele cu receptori hormonali pozitivi.

Prosigna poate fi utilizat pentru estimarea riscului de metastază la distanţă, la 10 ani de la diagnosticarea unui cancer în stadiu puţin avansat, pozitiv la receptori hormonali şi cu până la 3 ganglioni pozitivi, după 5 ani de tratament hormonal la femeile în postmenopauză.

Forme particulare de cancer al sânului O

Boala Paget a sânului

Sir James Paget (1814-1899) a fost primul chirurg care a descris afecţiunea, în 1874. Boala Paget reprezintă o formă de carcinom intraductal însumând 1-4% din totalitatea cancerelor de sân. Afectează complexul areolomamelonar, tegumentele de la acest nivel având un aspect ulcerat, fiind necesar diagnosticul diferenţial cu eczeme sau dermatite. În unele cazuri este prezentă scurgerea de la nivelul mamelonului care are caracter piolactescent, uneori sanguinolent. Examenul citologic relevă prezenţa celulelor Paget în secreţii. Frecvent este asociat un grad variabil de prurit sau senzaţia de arsură. Prezenţa unei tumori solide este inconstantă. Tratamentul de elecţie este chirurgical şi

constă în excizia complexului areolomamelonar şi a cadranului central al sânului afectat, cu radioterapie postoperatorie. În cazurile avansate se poate recurge la tehnici de mastectomie modificată.

Cancerul mamar în sarcină

Sarcina reprezintă o situaţie particulară. Întreruperea sarcinii în aceste situaţii este justificată. În cazul în care pacienta alege să ducă sarcina la termen, din schema de tratament este exclusă radioterapia. De asemenea, în trimestrul întâi de sarcină, precum şi cu 3 saptămâni înainte de termenul anticipat nu se administrează citostatice. Pentru pacientele la care boala a fost depistată în trimestrul întâi, planul de tratament este mastectomia radicală căreia i se asociază polichimioterapia din semestrul II de sarcină, eventual cu radioterapie şi hormonoterapie, dar obligatoriu postpartum.

La pacientele la care diagnosticul a fost stabilit în trimestrele II sau la începutul trimestrului III, tratamentul constă în mastectomie sau tratament conservator cu limfadenectomie axilară şi chimioterapie, cărora li se pot asocia radioterapia şi hormonoterapia însă după naştere.

Tumora Phyllodes

O formă particulară de cancer mamar este tumora *Phyllodes* sarcomatizată. Tumorile *Phyllodes* sunt tumori cu tablou clinic şi imagistic benign, cu ritm rapid de creştere şi se caracterizează prin potenţialul de a se transforma sarcomatos. Denumirea îşi are originea în limba greacă (*phyllodes*- frunză) şi se referă la aspectul de lobi separaţi prin septuri al tumorii pe secţiune şi imagistic. Fără tratament tumora *Phyllodes* evoluează către sarcom, dimensiunea tumorii fiind direct proporţională cu riscul de sarcomatizare. Clinic, tumora are caractere benigne, fiind bine delimitată cu un contur regulat şi relativ mobilă. În cazul sarcomatizării nu se evidenţiază adenopatii axilare deoarece diseminarea în cazul sarcoamelor se produce pe cale hematogenă. Anamneza relevă de cele mai multe ori o creştere rapidă în dimensiuni a tumorii. Diagnosticul se stabileşte prin examen histopatologic. Tratamentul este chirurgical, amploarea intervenţiei fiind proporţională cu dimensiunile tumorii. Astfel, se pot rea-liza excizia tumorii în cazul unor tumori de mici dimensiuni sau mastectomie simplă în cazul sarcoamelor.

Cancerul mamar la bărbat

1% din totalul cazurilor de cancer mamar se înregistrează la bărbaţi. Se depistează în stadii mai avansate, în unele cazuri prezenţa tumorii fiind mascată de un grad de ginecomastie. Dimensiunile glandei mamare la bărbat fiind mai reduse, invazia planurilor (tegument, muşchi pectoral) se produce mai rapid. Din punct de vedere chirurgical, hipertrofia muşchilor pectorali poate face dificilă disecţia axilară. Riscul de a dezvolta limfedem este mai ridicat faţă de femei.

Bibliografie

1. Blidaru A., Bordea C., Plesca M., Ianculescu V. Patologie mamara maligna, Curs de Chirurgie pentru studenţi anii IV şi V coordonator Prof. Dr. M. Beuran, Editura ILEX 2013; ISBN 978-973-7928-91-7.
2. Bălănescu I., Blidaru Al. - Cancerul sânului. Tratat de Patologie Chirurgicală sub redacţia lui Angelescu N., Ed. Medicală, Bucureşti 2001; vol I-II, p: 1187-1206.

3. Fisher B. (NSABP study - protocol B06) - Twenty Year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. NEJM, 2002; 347(16):1233 – 1241.
4. Blidaru A., Bordea C. Validation protocol of sentinel node biopsy for breast cancer using radioactive tracer at the Institute of Oncology Bucharest., Ann. Of Oncology, mai 2009; ISSN 0923-7534.
5. www.cancer.org/
6. Anghel R. – Anexa 9. Ghid de management al cancerului mamar, Ministerul Sanatatii.
7. Peltecu Gh., Ionescu Mioara, Lesaru M., Anghel Rodica, Minea Nicoleta, Oprea Laura, Median D.- Cancerul de sân. În: Irinel Popescu (sub red.): Tratat de chirurgie, vol. VIII partea IB, Ed. Academiei Române, Bucureşti 2008.
8. www.breastcancer.org
9. Querci della Rovere G., Benson J.R., Breach N., Nava M. Oncoplastic and Reconstructive Surgery of the Breast, Taylor & Francis 2004.

BCU IAŞI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

45. TRAUMATISMELE TORACICE ŞI ABDOMINALE

Valentin Muntean, Ovidiu Fabian, Flaviu Mureşan

Traumatismele toracice

Traumatismele toracice prin plăgi sau contuzii sunt răspunzătoare sau contribuie la 75% din decesele prin traumatisme[1]. Mortalitatea pacienţilor spitalizaţi pentru leziuni toracice este de 5-10%, această rată creşte la 10-15% în cazul asocierii leziunii unui alt organ şi devine de 35-40% în cazul politraumatismelor. Cele mai multe contuzii toracice grave apar în cursul accidentelor de circulaţie.

Multe traumatisme toracice necesită un tratament imediat pentru salvarea vieţii pacientului, de obicei prin manevre simple şi care pot fi aplicate eficient de personalul medical antrenat la locul accidentului sau în unitatea de primire a urgenţelor. În 10-20% din cazuri sunt necesare intervenţii chirurgicale, deseori de mare complexitate şi care solicită la maxim echipa chirurgicală care are în grijă pacientul.

Evaluarea iniţială şi primul ajutor

Obiectivele terapeutice prioritare sunt asigurarea permeabilităţii căilor respiratorii şi a ventilaţiei şi restabilirea circulaţiei (Basic Life Support). În obstrucţia căilor respiratorii pacientul este cianotic-cenuşiu, excursiile respiratorii sunt ineficiente şi se percep zgomote stridoroase sau cornaj. Eliberarea căilor respiratorii se face prin curăţarea sângelui şi a corpilor străini din orofaringe precum şi ridicarea mandibulei şi a limbii. La pacienţii cu traumatisme grave poate fi necesară intubarea nazotraheală sau orotraheală, cricotiroidotomia sau traheostomia. Dacă pacientul nu respiră, se ventilează pe masca sau sonda de intubaţie. În context traumatic, lipsa unei perfuzii periferice adecvate se datorează hipovolemiei sau insuficienţei cardiace. Sursele de sângerare externă se controlează prin compresiune directă şi se începe resuscitarea volemică. În anumite situaţii, intervenţia chirurgicală de urgenţă pentru controlul hemoragiei, devine parte a efortului de resuscitare volemică. La politraumatizat insuficienţa cardiacă, cu puls filiform sau absent şi vene cervicale dilatate, se poate datora pneumotoracelui în tensiune, tamponadei cardiace, embolismului gazos coronarian sau contuziei cardiace cu infarct.

După stabilizarea funcţiilor vitale se face examinarea rapidă şi sistematică a pacientului, cu identificarea şi tratarea altor condiţii cu risc vital imediat. Eficienţa mişcărilor respiratorii se evaluează prin aprecierea amplitudinii şi caracterului excursiilor peretelui toracic, a mişcărilor paradoxale ale peretelui toracic (volete mobile) sau prezenţa plăgilor. Intrarea şi ieşirea cu zgomot a aerului prin plăgile toracice (traumatopneea din pneumotoracele deschis) sau emfizemul subcutanat sunt impresionante. În pneumotoracele compresiv este prezentă hipersonoritatea la percuţie, iar venele cervicale sunt dilatate, în timp ce în hemotoracele masiv matitatea la percuţie este însoţită de vene cervicale colabate. În ambele situaţii traheea este dislocată spre partea sănătoasă şi murmurul vezicular este absent.

Toracostomia cu tub

Toracostomia cu tub poate fi diagnostică și terapeutică, indicată în pneumotorace și hemotorace. Întrucât este o manoperă simplă și cu riscuri reduse, se recomandă efectuarea ei cu ocazia evaluării inițiale a pacientului și în absența unui diagnostic de certitudine, spre exemplu la pacienții în stare critică sau cu activitate electrică fără puls[2]. Se dezinfectează peretele toracic cu o soluție antiseptică și se izolează cu câmpuri sterile. Se face anestezia locală cu xilina 1% (nu este necesară la pacientul inconștient). Incizia cutanată, de 2-3 cm, se plasează la nivelul coastei V, pe linia axilară mijlocie. Se incizează țesuturile până la coastă, apoi se intră cu un instrument bont sau cu indexul (degetul mic la copil) pe marginea superioară a coastei, prin mușchii intercostali și pleură, până în spațiul pleural. După explorarea digitală a cavității pleurale se introduce tubul de toracostomie >14F[3], orientat posterior și pe apexul cavității toracice. În continuare tubul se conectează la o sursă de aspirație cu presiune negativă de 20 cmH_2O, într-un sistem de colectare cu etanșare prin apă. Se indică administrarea profilactică a unei cefalosporine de generația I pentru 24 ore. Urmărirea atentă și îngrijirea tuburilor de toracostomie asigură evoluția favorabilă[4].

În pneumotoracele masiv, starea pacientului se ameliorează spectaculos după toracostomia cu tub. Volumul de aer aspirat din pleură permite aprecierea gravității leziunilor căilor respiratorii și necesitatea intervenției chirurgicale. La pacienții cu pneumotorace mic, evidențiat prin CT, toracostomia cu tub poate fi utilă când se face ventilație mecanică, în insuficiențe respiratorii de orice fel sau când este asociată cu hemotoracele.

În sângerările masive se indică intervenția chirurgicală de urgență pentru controlul sângerării. Autotransfuzia sângelui aspirat din pleură cu dispozitive speciale *(cell savers)* nu este lipsită de riscuri (utilizarea heparinei, administrarea de sânge sărac în trombocite și factori de coagulare, cu citokine și detritusuri celulare etc.) și nu a intrat în practica curentă[5]. În lipsa expansionării pulmonare și cu persistența pneumo-hemotoracelui la 48 de ore de la accident se indică intervenția chirurgicală. Toracostomia cu alte tuburi este rareori eficientă în aceste situații. Radiografia toracică este greu de interpretat așa încât se recomandă examenul CT. Sângele constituie un mediu de cultură pentru bacterii iar întârzierea intervenției chirurgicale o face mai dificilă. În primele zile de la accident, toracoscopia video-asistată (VATS) este eficientă la pacienții stabili hemodinamic și la care este posibilă ventilația cu un singur plămân[6]. Când intervenția chirurgicală minim invazivă eșuează se intervine deschis prin toracotomie posterolaterală.

Empiemul post-traumatic este o complicație care apare la 5-10% din pacienți[7], prin infecția hemotoracelui, pneumonii cu pleurezie parapneumonică sau abcese pulmonare rupte, corpi străini, fistule bronhopleurale etc. Lipsa ameliorării stării pacientului cu persistența subfebrilităților și a insuficienței ventilatorii sugerează diagnosticul care este confirmat de CT cu contrast i.v. Examenul bacteriologic al secrețiilor de pe tuburile de dren orientează tratamentul antibiotic. La pacienții septici se face drenajul toracic și tratamentul antibiotic cu spectru larg, urmat de liza aderențelor și drenajul colecțiilor fluide prin VATS[8] sau decorticarea pulmonară (rezecția pleurei viscerale îngroșate care împiedică expansionarea plămânului) prin intervenție chirurgicală deschisă.

Toracotomia de resuscitare

Toracotomia de resuscitare în unitatea de primire a urgențelor (UPU) este o intervenție terapeutică eroică, la pacienții care nu pot fi stabilizați până să ajungă în blocul operator sau cu stop cardiocirculator și asistolie instalată imediat (minute) înainte de ajungerea în UPU.

După aplicarea unui antiseptic pe peretele toracic se face incizia în spațiul IV intercostal stâng, de la stern la linia axilară mijlocie, cu secționarea cartilajelor costale II-V și aplicarea unui retractor. Se verifică poziția corectă a tubului de intubație traheală, se controlează hemoragia prin compresiune directă, se evacuează sângele din pericard în caz de tamponadă și se face masajul cardiac. În sângerări pulmonare majore, embolie gazoasă sau fistule bronho-pleurale mari se clampează hilul pulmonar, iar hemoragia masivă sistemică se controlează prin clamparea aortei descendente. În embolii se evacuează aerul din aortă, iar plăgile cardiace se suturează temporar. După controlul sângerării se continuă masajul cardiac intern și resuscitarea volemică, iar în cazul în care pacientul supraviețuiește, se transportă în blocul operator pentru completarea intervenției chirurgicale. Rezultatele toracotomiei de resuscitare sunt mai bune în plăgile produse de arme albe; supraviețuirea pacienților cu plăgi produse de arme de foc sau cu contuzii toracice este mult mai slabă.

Evaluarea ulterioară și diagnosticul definitiv

Se completează examenul clinic și se fac examinările paraclinice necesare. CT cu contrast este examinarea standard la pacienții cu traumatisme toracice, exceptându-le pe cele minore. Ecografia în urgență este extrem de utilă în evaluarea plăgilor sau contuziilor cardiace.

Tratamentul chirurgical în traumatismele toracice

Indicații și căi de acces

Cele mai importante indicații ale tratamentului chirurgical în traumatismele toracice sunt hemoragia, leziunile majore ale căilor aeriene, leziunile cordului și ale vaselor mari, leziunile esofagiene și ale diafragmului.

Gravitatea hemoragiei este de cele mai multe ori apreciată prin măsurarea drenajului pe tubul de toracostomie[10]. La o hemoragie inițială >1500 ml sau continuarea sângerării într-un ritm de >300 ml/oră timp de trei ore, se indică toracotomia. Limitele utilizării drenajului pe tuburile de dren ca indicator al gravității lezionale sunt reprezentate de pacienții prezentați la spital la distanță de la accident, cu hemotorace constituit progresiv, prin leziuni minore sau tuburile de toracostomie ineficiente. O atenție specială este necesară la pacienții cu coagulopatii sau cu tratament anticoagulant, la care toracotomia poate fi inutilă.

Gravitatea leziunilor căilor aeriene poate fi apreciată prin observarea aspiratului gazos pleural. Bulele aspirate intermitent semnifică leziuni minore. Un aspirat gazos continuu cu imposibilitatea de a realiza volume curente normale și de a expansiona plămânul complet, anunță leziuni grave. La pacienții stabili și fără sângerare se efectuează examinările paraclinice necesare pentru precizarea leziunii viscerale. Prezența conținutului esofagian sau gastric pe tubul de dren anunță necesitatea intervenției chirurgicale. În aceste situații trebuie avute în vedere posibilele leziuni abdominale asociate.

Alegerea căii de acces, sternotomie mediană, toracotomie dreaptă sau toracotomie stângă, depinde de factori multipli: urgenţa situaţiei, indicaţia operatorie, asocierile lezionale, rezultatele examinărilor imagistice etc. Când bilanţul lezional este incert (toracotomie exploratorie), alegerea căii de acces se face în funcţie de examenul clinic, mecanismul şi contextul lezional şi experienţa echipei chirurgicale. Sternotomia mediană este rapidă şi permite controlul eficient al cordului şi vaselor mari şi al ambelor cavităţi pleurale. Este mai limitată în explorarea leziunilor mediastinale posterioare. Pentru explorarea leziunilor laterale produse de arme albe sau împuşcare se preferă toracotomia posterolaterală, în spaţiul V intercostal, cu sau fără rezecţie de coastă. În situaţii de urgenţă sau în leziuni mediastinale se poate recurge la toracotomia anterioară transversală. Toracoscopia videoasistată (VATS) este mai rar indicată în situaţii de urgenţă. Pentru echipe experimentate poate fi utilizată în leziunile diafragmatice, sau ale vaselor intercostale şi mamare interne.

Anestezia

Majoritatea pacienţilor cu traumatisme toracice pot fi intubaţi orotraheal. Intubaţia selectivă, care permite ventilaţia unilaterală şi colabarea plămânului pe care se lucrează, poate fi utilă în leziuni ale hilului pulmonar sau mediastinale, la pacienţi stabili hemodinamic. Când intubaţia orotraheală eşuează, accesul respirator se face prin cricotiroidotomie. În leziunile traheale complete, segmentul traheal distal se controlează şi intubează printr-o incizie cervicală (traheostomie). În prezenţa unor leziuni ale căilor aeriene mari este utilă bronhoscopia în sala de intervenţii chirurgicale şi avansarea tubului de intubaţie pe bronhoscop până într-o bronhie principală dispusă distal de leziune.

Leziunile peretelui toracic

Fracturile costale

Fracturile costale simple interesează de obicei arcul costal în porţiunea sa laterală sau anterioară, cele mai expuse fiind coastele mijlocii, IV, V, VI şi VII. Clinic se manifestă prin dureri locale în inspiraţie şi crepitaţii osoase la palpare. Diagnosticul se face prin compresia toracică antero-posterioară şi laterală, manevră care generează durerea cu iradiere pe traiectul nervului intercostal. Confirmarea leziunii prin examen radiologic nu este de obicei necesară. Disjuncţiile costocondrale nu sunt vizibile radiologic.

Tratamentul constă în administrarea de analgezice minore şi kinetoterapie respiratorie. Este utilă anestezia locală, în focarul de fractură sau anestezia nervului intercostal, pe marginea inferioară a coastei, la distanţă de focarul de fractură, cu soluţie de xilină 1% sau bupivacaină 0,5%. Anestezia nervilor intercostali la nivelul celor două spaţii intercostale adiacente coastei fracturate asigură un control mai eficient al durerii şi facilitează tusea şi expectoraţia. La pacienţii vârstnici, administrarea de analgezice majore, opiacee, care deprimă respiraţia, favorizează atelectaziile pulmonare şi infecţiile bronşice. La aceşti bolnavi se va practica kinetoterapia respiratorie activă, administrarea de aerosoli cu fluidificante ale secreţiilor bronşice, expectorante şi antibiotice.

Fracturile sternale

Survin frecvent în accidentele rutiere prin presiunea exercitată de centura de siguranţă sau, în lipsa acesteia, prin proiectarea toracelui în volanul automobilului. În ultima situaţie se pot însoţi de leziuni pleuro-pulmonare şi mediastinale, iar asocierea cu fracturile costale este obişnuită. Sunt de obicei transversale, cu două fragmente, mai

rar cominutive. Clinic, pacientul prezintă durere intensă, spontană şi la palpare, în focarul de fractură, echimoze sau hematom local. Diagnosticul clinic trebuie verificat radiologic. În fracturile fără deplasare, cu radiografie toracică, ECG şi ecografie cardiacă în limite normale, prezenţa unor leziuni viscerale grave este improbabilă.

La cazurile de fractură fără deplasare, tratamentul analgezic, antibiotic şi observaţia clinică sunt suficiente. La fracturile cu deplasare, cu fragmente mobile şi fenomene de compresiune, trebuie efectuată reducerea şi fixarea chirurgicală a fracturii, precum şi tratamentul leziunilor asociate, cardiace, mediastinale şi pulmonare.

Voletul toracic şi toracele moale

Voletul este o porţiune mobilă a peretelui toracic, produsă prin aplicarea unor forţe mari, cu apariţia de fracturi etajate, duble, a două sau mai multe coaste adiacente. Când linia etajată a fracturilor costale este situată anterior, în dreptul articulaţiilor costocondrale sau condro-sternale, voletul include şi sternul.

Voletul toracic prezintă mişcări independente, în sens contrar mişcărilor cutiei toracice, cu alterarea dinamicii ventilatorii, insuficienţa ventilatorie şi împiedicarea tusei eficiente[11].

- Respiraţia paradoxală. Voletul se mişcă în direcţia modificărilor presiunii intratoracice, în inspiraţie fiind atras spre interior, iar în expiraţie împins spre exterior, în sens invers mişcărilor cutiei toracice.
- Respiraţia pendulară. Datorită mişcărilor voletului, aerul viciat pendulează între cei doi plămâni, cu creşterea spaţiului mort respirator şi scăderea ventilaţiei efective.
- Balansul mediastinal. Prin deplasarea mediastinului sunt comprimate sau cudate venele cave, cu scăderea debitului cardiac.

La majoritatea pacienţilor voletul este însoţit de contuzia pulmonară, cu acumularea de sânge şi fluide în spaţiul alveolar, şunt şi hipoxemie.

În evoluţie se instalează un cerc vicios autoagravant, prin acumularea secreţiilor bronşice datorită diminuării mişcărilor respiratorii prin durere, cu evitarea tusei şi expectoraţiei eficiente. Insuficienţa respiratorie restrictivă, datorată voletului, se combină astfel cu insuficienţa respiratorie obstructivă, prin colmatarea bronşică. În evoluţie apar atelectaziile şi pneumonia. Ca urmare, prin creşterea efortului ventilator, se amplifică mişcările voletului şi se agravează insuficienţa respiratorie.

La pacientul care ventilează spontan, diagnosticul se face prin examen clinic şi observarea respiraţiei paradoxale. La pacientul ventilat mecanic mobilitatea anormală a voletului nu este aparentă. Radiografia toracică sau mai bine CT toracic precizează diagnosticul şi leziunile asociate.

Tratamentul de urgenţă al voletului mobil constă în imobilizarea provizorie a acestuia şi tratamentul insuficienţei respiratorii şi cardio-circulatorii acute. Imobilizarea se face cu pansamente fixate cu benzi adezive, care să depăşească cu 8-10 cm marginile voletului. Nu se vor utiliza în nici un caz benzi circulare toracice, care împiedică excursiile respiratorii. Intubaţia orotraheală şi stabilizarea provizorie a voletului prin ventilaţia mecanică cu presiune intermitent pozitivă[12] pot fi necesare la politraumatizaţi, în special în traumatismele sistemului nervos central (SNC).

Tratamentul voletului costal se face prin combaterea durerii, kinetoterapie respiratorie activă şi stimularea tusei şi expectoraţiei[13]. Dacă este posibil, se va evita intubaţia şi ventilaţia mecanică. Antialgicele orale sunt mai rar eficiente şi trebuie com-

pletate cu antialgice şi antiinflamatorii parenterale sau opiacee administrate parenteral. Blocul intercostal este foarte eficient şi poate fi repetat, chiar dacă există riscul de pneumotorace. Anestezia epidurală este cea mai elegantă modalitate de control al durerii (de evitat la pacienţii cu traumatisme craniocerebrale – TCC şi hipertensiune intracraniană; la care puncţia accidentală a durei poate precipita herniile substanţei cerebrale). Se încurajează mobilizarea activă, tusea şi expectoraţia eficientă. Nu se administrează profilactic antibiotice sau glucocorticoizi.

La pacienţii cu volet şi contuzie pulmonară la care funcţia respiratorie se degradează progresiv cu hipoxemie şi hipercapnie, se face intubaţia orotraheală şi ventilaţia mecanică, realizând o expansiune toracică şi o ventilaţie suficiente pentru a controla hipercapnia. Hipoxemia se tratează prin presiuni end-expiratorii pozitive (PEEP) şi prin creşterea fracţiei inspiratorii de O_2 (FiO_2).

Fixarea internă a voletului prin osteosinteze costale, utilizându-se metoda cea mai potrivită cazului respectiv, creşte eficienţa ventilatorie, scade necesarul de antialgice şi permite reluarea mai rapidă a ventilaţiei spontane la pacienţii ventilaţi mecanic[14, 15, 16].

Hemotoracele şi pneumotoracele

Hemotoracele

Apare în urma unor contuzii sau plăgi toracice, cu acumularea de sânge în cavitatea pleurală. Cel mai frecvent sunt lezate vasele intercostale, dar în plăgi grave pot fi lezate marile vase sau cordul[17]. Consecinţa imediată a acumulării sângelui în cavitatea pleurală este colabarea plămânului şi insuficienţa respiratorie acută restrictivă. În continuare, în funcţie de cantitatea şi debitul hemoragiei, se poate instala anemia acută sau insuficienţa cardio-circulatorie şi şocul hemoragic.

Tratamentul constă în toracostomie şi drenaj pleural aspirativ, iar la pacienţii cu hemoragii grave sau continue, în toracotomie (VATS sau chirurgia deschisă - vezi subcapitolele precedente)[6]. În cele mai multe situaţii, sursa sângerării este reprezentată de vasele intercostale sau mamare interne.

Pneumotoracele

Reprezintă acumularea de aer în cavitatea pleurală şi se întâlneşte frecvent în majoritatea traumatismelor toracice[18]. Aerul ajunge în cavitatea pleurală fie prin plăgi toracice parietale - pneumotorace deschis, fie prin leziuni viscerale, ale căilor respiratorii, pulmonare sau esofagiene - pneumotorace închis.

În pneumotoracele deschis, gravitatea situaţiei depinde de mărimea defectului toracic[19]. În plăgile de mici dimensiuni se obturează orificiul toracic cu benzi de leucoplast, vată, tifon sau orice alt material textil. Se poziţionează pacientul în decubit lateral pe partea lezată cu antebraţul sau braţul aplicat pe regiunea respectivă şi se transportă în serviciul chirurgical, unde se face închiderea definitivă a plăgii. Când sunt prezente leziuni concomitente ale căilor respiratorii sau pulmonare este necesară toracotomia cu tub pentru a preveni penumotoracele închis în tensiune.

Plăgile toracice deschise de mari dimensiuni sunt de gravitate mare, colapsul pulmonar afectând dinamica ventilatorie, reîntoarcerea venoasă şi debitul cardiac. Intrarea şi ieşirea cu zgomot a aerului prin plaga toracică se numeşte traumatopnee şi este impresionantă. Prima urgenţă terapeutică, la locul accidentului, este închiderea toracelui

prin pansamente şi suportul respirator prin intubaţie orotraheală şi ventilaţie mecanică[20]. În serviciul chirurgical se face tratamentul leziunilor intra-toracice asociate.

Calea de acces pentru toracotomie se alege în aşa fel încât să fie afectate cât mai puţin vasele de sânge şi muşchii din jurul plăgii toracice. După rezolvarea leziunilor viscerale intratoracice se face debridarea porţiunilor devitalizate ale peretelui toracic, urmată de reconstrucţia/închiderea toracelui, de obicei cu lambouri locale miocutanate sau miofasciale rotate, de pectoral mare, latissimus dorsi sau drept abdominal[21, 22]. Dificultăţile operatorii ale timpului reconstructiv pot fi considerabile, necesitând o bună înţelegere a mecanicii respiratorii, a drenajului pleural şi a tehnicilor de transfer tisular.

Pneumotoracele sufocant apare în rupturi pleuro-pulmonare extinse, cu interesarea unor bronşii mai mari, care nu se închid spontan. Fragmentul tisular mobil care rezultă prin ruptura bronşică permite intrarea aerului în cavitatea pleurală în timpul inspiraţiei, în timp ce în expiraţie blochează evacuarea aerului printr-un mecanism de supapă (pneumotorace cu supapă). Se produce o acumulare progresivă de aer în cavitatea pleurală cu colaps pulmonar total şi împiedicarea circulaţiei în venele mari. Rezultă o insuficienţă respiratorie acută severă şi rapidă (asfixie) însoţită de insuficienţă circulatorie acută. Pacientul este cianotic, agitat, prezintă dispnee cu polipnee. Pulsul este tahicardic, filiform sau imperceptibil, venele cervicale sunt turgescente. Puncţia pleurală cu ac 14G introdus în spaţiul II intercostal pe linia medioclaviculară sau, preferabil, toracostomia cu tub >14F în spaţiul intercostal V, pe linia axilară anterioară[23], determină ameliorarea imediată şi spectaculoasă a dinamicii ventilatorii, pulsului, TA şi a stării pacientului.

Leziunile pulmonare

Traumatismele toracice interesează parenchimul pulmonar sub forma contuziilor sau plăgilor, de obicei în asociere cu leziuni ale peretelui toracic, pleurei sau mediastinului. Mortalitatea în leziunile pulmonare este proporţională cu volumul de sânge pierdut; hemotoracele mai mare de 1500 ml face necesară explorarea chirurgicală imediată[24].

Rupturile pulmonare sunt produse de coaste fracturate, arme albe sau proiectile, sau prin creşterea bruscă a presiunii în căile respiratorii în cazul exploziilor sau a strivirilor. Gravitatea leziunii este direct proporţională cu apropierea de hilul pulmonar, cu interesarea vaselor importante sau a bronşiilor de calibru mai mare. Leziunea interesează în peste 85% din cazuri şi pleura, astfel încât tabloul clinic va fi al unei leziuni pleuro-pulmonare cu hemo-pneumotorace, insuficienţă respiratorie acută şi hemoragie externă, în plaga toracică sau exteriorizată prin căile respiratorii. Ruptura concomitentă a unor bronhii şi vene pulmonare mari determină embolia gazoasă, cu deteriorarea rapidă a stării de conştienţă şi insuficienţă cardiacă.

Plăgile pulmonare superficiale sunt suturate; cele profunde sunt tratate prin tractotomie (traiectul plăgii pulmonare este deschis cu un stapler liniar după care bronhiile şi vasele sanguine sunt ligaturate sau suturate[25] sau rezecţii pulmonare, de obicei mecanice, marginale, neanatomice. În rupturi grave, centrale, sunt necesare rezecţii anatomice, lobectomii sau pneumectomii.

Contuziile pulmonare sunt produse prin traumatisme închise sau apar în jurul plăgilor penetrante prin proiectile cu energii mari. În formele grave, apar dezechilibre importante ale raportului ventilaţie/perfuzie, cu creşterea spaţiului mort funcţional, şunt,

hipoxemie şi hipercapnie, făcând necesară ventilaţia mecanică. Eliberarea mediatorilor inflamaţiei în zonele de contuzie (interleukine, prostaglandine etc.) amplifică disfuncţia pulmonară (ARDS post-traumatic)[26]. Suprapunerea infecţiei determină pneumonii sau abcese pulmonare. Gravitatea contuziei pulmonare şi a leziunilor asociate poate fi apreciată prin CT toracic cu contrast. Tratamentul este similar cu al voletului costal, şi impune combaterea durerii, kinetoterapie respiratorie activă, stimularea tusei şi a expectoraţiei cu suport ventilator.

Leziunile traheobronşice

Leziunile traheobronşice grave sunt rapid mortale; cele mai puţin grave permit diagnosticul şi intervenţia terapeutică eficientă. Cele mai multe rupturi traheobronşice sunt localizate în vecinătatea carinei şi sunt asociate altor leziuni viscerale sau parietale.

Pneumomediastinul consecutiv rupturilor traheobronşice se manifestă prin emfizem subcutanat, evident în special la nivelul regiunii cervicale, supra- şi subclaviculare, alteori cu extindere impresionantă, toracică abdominală, scrotală sau la nivelul membrelor. Leziunile cervicale se manifestă prin răguşeală, stridor, hemoptizie şi obstrucţie respiratorie. Când este lezată şi pleura mediastinală se asociază tabloul clinic al pneumotoracelui sufocant, cu insuficienţă respiratorie şi cardio-circulatorie acută. Pe tubul de toracostomie aerul este aspirat continuu şi nu se reuşeşte expansionarea plămânului. Leziunile diagnosticate tardiv se manifestă prin atelectazii, supuraţii pulmonare sau stenoze traheobronşice[27]. Diagnosticul se face prin CT toracic cu contrast şi bronhoscopie[28].

Tratamentul de urgenţă constă în toracostomie cu tub şi evacuarea aerului din ţesutul celular subcutanat prin introducerea unor ace în regiunea superioară a toracelui. Tratamentul conservativ se face în leziuni minore, când plămânul se expansionează complet la aspiraţie şi nu este nevoie de ventilaţie mecanică, sau când tubul de intubaţie traheală se poate plasa distal de leziune.

Traheostomia scade presiunile din căile respiratorii şi poate fi utilă.

Tratamentul chirurgical necesită coordonarea perfectă între anestezist şi chirurg. După controlul căii respiratorii şi toracotomie se debridează ţesuturile devitalizate şi se face sutura traheală sau bronşică. Leziunile extinse necesită lobectomia sau pneumectomia.

Leziunile esofagului

Sunt însoţite de obicei de leziuni traheo-bronşice şi ale vaselor mari. Plăgile esofagiene sunt mai frecvente în porţiunea cervicală în timp ce contuziile sunt principala cauză de ruptură a esofagului intratoracic. Deşi rare, leziunile esofagului sunt de gravitate deosebită datorită diagnosticului întârziat, accesului chirurgical dificil şi contaminării septice a mediastinului[29]. În evoluţie se complică cu supuraţii mediastinale, uneori cu germeni anaerobi, sau cu fistule eso-traheale sau eso-bronşice urmate de supuraţii pleurale sau pulmonare.

Tabloul clinic este dominat de starea de şoc post-traumatic, dureri retrosternale violente, cianoză, emfizem subcutanat cervical. Leziunile pleurale sunt frecvent asociate.

Diagnosticul de certitudine se stabileşte prin CT toraco-abdominal cu contrast digestiv şi i.v. Pneumomediastinul şi exteriorizarea în spaţiul paraesofagian a substanţei de contrast hidrosolubile certifică diagnosticul[30]. La pacienţii cu diagnostic neclar, stabili hemodinamic şi respirator şi fără leziuni vertebrale cervicale, se face examenul

radiologic esofagian cu contrast şi endoscopia. Când se intervine de urgenţă pentru leziuni asociate, esofagoscopia se poate face pe masa de intervenţii chirurgicale.

Tratamentul de urgenţă va viza şocul, insuficienţa respiratorie acută şi hemoragia, plus administrarea de antibiotice cu spectru larg, în doze maxime, aspiraţia esofagiană şi drenajul mediastinal sau pleural. Este bine ca tratamentul chirurgical să fie făcut în primele 24 de ore, constând în sutura esofagiană primară, întărită sau nu cu lambouri de vecinătate (pericardic, muşchi intercostali, diafragmă etc.). Operaţia se completează cu drenajul mediastinal şi pleural şi cu gastrostomia sau jejunostomia de alimentaţie[31].

Leziunile ductului toracic

Leziunea traumatică a ductului toracic este rară şi însoţeşte leziunile vertebrale. Este urmată de acumularea lentă, în zile sau săptămâni, a limfei în mediastin şi apoi în pleură - chilotorace posttraumatic[32]. Acumularea limfei în pleură poate deveni masivă, producând insuficienţă respiratorie. După toracocenteze evacuatorii repetate sau toracostomia cu tub, se instalează malnutriţia proteincalorică şi tulburările imunologice. Diagnosticul este precizat de aspectul lichidului pleural: lăptos, vâscos, cu un pH alcalin, fără miros, cu un conţinut proteic >3 g% şi lipidic între 0,5-5 g%, conţinând globule lipidice vizibile în coloraţia Sudan III şi cu limfocite şi rare hematii la examenul citologic. Sediul fistulei se precizează prin limfografie.

Tratamentul conservativ constă în alimentaţie săracă în trigliceride cu lanţ lung sau alimentaţie parenterală totală, toracostomie cu tub, aspiraţie continuă şi instalaţii intrapleurale de substanţe simfizante[33]. Când limforagia persistă, se intervine chirurgical, eventual prin VATS de partea chilotoracelui şi după administrarea de smântână sau coloranţi (negru Sudan), se ligaturează ductul toracic deasupra şi dedesubtul leziunii.

Leziunile cardiace

Incidenţa traumatismelor cardiace diagnosticate şi tratate în spitalele de urgenţă este în creştere, datorită accidentelor de circulaţie la viteze mari şi la impact frontal, cu centura de siguranţă în poziţie. Pe de altă parte, deoarece accidentaţii ajung în timp util la spital, se înregistrează şi progrese în diagnostic[34].

Plăgile cardiace ventriculare sau atriale se clasifică în nepenetrante, când interesează doar parţial grosimea peretelui cardiac; penetrante, când leziunea peretelui cardiac este completă, până la nivelul cavităţilor; transfixiante, când agentul vulnerant traversează cordul în totalitate. 20% dintre pacienţii cu plăgi cardiace sunt asimptomatici. În aceste cazuri, leziunea cardiacă poate fi sugerată de traiectoria agentului vulnerant care traversează mediastinul, iar diagnosticul se pune prin examinări imagistice. La alţi pacienţi cu plăgi cardiace tabloul clinic este dominat de şocul hemoragic, prin pierderea de sânge din plaga cardiacă în pericard şi pleure. În cele mai multe situaţii însă plăgile cardiace se manifestă prin tamponada cardiacă.

Tabloul clinic este dominat de cianoză, turgescenţa venelor cervicale, hepatomegalie şi semnele insuficienţei cardio-respiratorii acute. Zgomotele cardiace sunt estompate şi uneori se percepe frecătura pericardică. Pe electrocardiogramă se înregistrează microvoltaj şi aspect de leziune subepicardică în toate derivaţiile. Examenul radiologic, computertomografia (CT), computertomografia cu angiografie (CTA) sau ecografia evidenţiază aria cardiacă mărită, colecţia pericardică, pulsaţiile superficiale ale inimii şi leziunile cardiace[35, 36]. Când examenul ecografic rămâne neconcludent, se explorează direct

pericardul prin abord subxifoidian (fereastra pericardică), de obicei în sala de intervenţii chirurgicale. Printr-o incizie supraxifoidiană se disecă şi se ridică xifoidul cu o pensă hemostatică, după care se pensează şi se incizează pericardul. Prezenţa sângelui sau cheagurilor în pericard este diagnostică şi impune intervenţia chirurgicală de urgenţă. Pericardocenteza prin puncţie în unghiul dintre xifoid şi rebordul costal rămân cu indicaţii reduse, datorită numeroaselor rezultate fals pozitive sau negative şi riscului de leziuni cardiace. În plus, pe acul de puncţie nu se poate extrage sângele coagulat din pericard şi, prin urmare, nu se poate decomprima cordul.

Intervenţia chirurgicală se face prin sternotomie mediană (abord cardiac optim) sau toracotomie stângă anterolaterală, în spaţiul IV-V intercostal, cu sau fără sternotomie transversală (permite clamparea aortei descendente şi rezolvarea leziunilor intratoracice asociate). După deschiderea pericardului, plaga cardiacă se obturează digital, după care se evacuează sângele şi se face bilanţul lezional. Plăgile cardiace simple se suturează direct, cu fire neresorbabile „mattress" sprijinite pe petec de pericard sau dacron, cu evitarea prinderii în sutură a coronarelor. Concomitent se face reconstrucţia vaselor coronare mari lezate. În blocul atrio-ventricular complet este necesară stimularea electrică endocavitară (pace-maker). Leziunile intracardiace cu răsunet hemodinamic important, diagnosticate ecografic sau identificate intraoperator prin palparea prin plaga cardiacă, trebuie rezolvate chirurgical imediat, prin bypass cardiopulmonar.

Contuziile cardiace prin strivire toracică antero-posterioară sunt mai frecvente decât plăgile cardiace şi rămân deseori nediagnosticate. Ventriculul drept este mai expus şi fracturile sternale şi costale sunt frecvent asociate[37]. Se produc:

- Dilacerări/rupturi ale atriilor şi ventriculilor, septelor cardiace sau ale aparatelor valvulare, cu hemoragii sau tamponadă cardiacă, insuficienţe valvulare sau tulburări de ritm. Decesul se produce de cele mai multe ori rapid, la locul accidentului sau în cursul transportului la spital.
- Contuzii cardiace, cu infarct traumatic prin afectare miocardică directă sau leziuni coronariene, insuficienţă de pompă, disfuncţii valvulare sau tulburări de ritm, şi în evoluţie, anevrisme ventriculare.

La pacienţii cu rupturi cardiace care ajung în viaţă în spital, tabloul clinic este de tamponadă cardiacă. Se face decomprimarea pericardică rapidă, tratamentul leziunilor cardiace şi a celor intratoracice asociate[38]. Pacienţii cu suspiciune de contuzie cardiacă şi modificări ECG sunt ţinuţi sub observaţie 24-48 de ore. În prezenţa tulburărilor de ritm grave sau la pacienţii instabili hemodinamic se face ecografia cardiacă. Urmărirea enzimelor cardiace sau studiile de medicină nucleară nu sunt utile la aceşti pacienţi. Insuficienţa ventriculară dreaptă se tratează prin suport inotrop şi reducerea postsarcinii, la care se adaugă tratamentul tulburărilor de ritm.

Leziunile aortice

Rupturile aortei sunt cauza decesului în 10-15% dintre accidentele de circulaţie şi sunt de obicei asociate unor leziuni multiple. Se produc prin decelerația bruscă, în accidente de automobil sau cădere de la înălţime. Apar mai frecvent la nivelul arcului aortic, distal de ligamentul arterial, la nivelul joncţiunii dintre zona mobilă şi cea fixată a aortei sau, mai rar, proximal de emergenţa trunchiului brahiocefalic. Plăgile aortei sunt produse de arme albe sau proiectile. Diagnosticul de certitudine se face prin angiografie computer tomografică (CTA) şi ecografie transesofagiană[39].

Rupturile complete ale aortei sunt de obicei mortale, prin hemoragii grave. Rupturile aortice parietale incomplete, prin traumatisme închise, interesează doar intima şi media arterei şi sunt urmate, în timp, de constituirea unor anevrisme. Anevrismul posttraumatic se manifestă prin compresia structurilor anatomice învecinate, trombozare şi embolii arteriale în periferie. Accidentul cel mai grav îl constituie însă ruperea anevrismului cu hemoragie masivă şi rapid mortală.

Tratamentul clasic în rupturile traumatice ale aortei constă în sutura arterială, iar când aceasta nu este posibilă, înlocuirea segmentului arterial lezat cu proteze (Dacron, Goretex). În intervenţiile chirurgicale laborioase cu timp de ischemie lung se face bypassul cardiopulmonar şi perfuzia aortei distale, care previne eficient leziunile medulare şi paraplegia[40]. În prezent se preferă ca tratament de primă elecţie în rupturile traumatice ale aortei, protezele endovasculare, cu o mortalitate mai mică decât a tratamentului chirurgical deschis[41-43].

Leziunile diafragmului

Se produc prin tensionarea diafragmului, la creşterea bruscă a presiunii intraabdominale. Mai rar sunt urmarea traumatismelor directe, deschise sau închise, ale bazei toracelui. În aceste situaţii, leziunile asociate multiple, ale viscerelor abdominale dispuse în etajul supramezocolic şi ale organelor intratoracice, determină dificultăţi diagnostice şi terapeutice deosebite[11, 44].

Rupturile diafragmului interesează mai frecvent cupola şi mai rar periferia muşchiului (dezinserţia frenocostală), în 90-95% din cazuri fiind situate la nivelul hemidiafragmului stâng. Ruptura diafragmului este urmată de hernierea intratoracică a viscerelor abdominale, în stânga stomacul, colonul, epiploonul mare, intestinul subţire şi splina, iar în dreapta ficatul, colonul sau intestinul subţire.

Iniţial, tabloul clinic este dominat de şocul posttraumatic şi hipovolemic. Hernierea intra-toracică a viscerelor abdominale afectează uneori dinamica respiratorie şi circulatorie. Riscul major îl constituie însă complicaţiile hemoragice, prin rupturi viscerale şi septice, în perforaţiile tubului intestinal. Rupturile mici ale diafragmului pot trece neobservate în momentul producerii lor, hernierea intratoracică a viscerelor abdominale progresând în luni sau ani. Tabloul clinic este dominat de fenomenele de compresiune cardio-pulmonară şi volvulusul gastric sau ocluzia intestinală prin strangularea viscerelor abdominale herniate intratoracic.

Tratamentul chirurgical al herniilor acute constă în laparotomie cu reducerea intraabdominală a viscerelor herniate, rezolvarea eventualelor leziuni asociate ale acestora şi refacerea diafragmului, prin sutură sau plastii cu materiale sintetice sau autogene (pericard, muşchi latissimus dorsi etc.). În cazuri selecţionate este indicat abordul laparoscopic. Existenţa unor leziuni concomitente toracice, parietale sau viscerale, impune şi toracotomia exploratorie şi terapeutică. Herniile diafragmatice cronice se rezolvă de preferinţă prin abord toracic, datorită aderenţelor intratoracice ale viscerelor herniate, la care se asociază uneori laparotomia.

Concluzii

Cele şase condiţii cu risc vital imediat în traumatismele toracice, care trebuie tratate cu ocazia evaluării iniţiale şi a primului ajutor, la locul accidentului sau în UPU, sunt reprezentate de obstrucţia căilor respiratorii, pneumotoracele în tensiune, pneumo-

toracele deschis, tamponada cardiacă, hemotoracele masiv şi toracele moale. Alte şase condiţii posttraumatice se manifestă cu o simptomatologie ştearsă sau înşelătoare şi au un risc vital imediat sau în evoluţie: rupturile aortei toracice, rupturile traheobronşice, contuzia miocardică, rupturile diafragmatice, rupturile esofagiene şi contuzia pulmonară[29]. Diagnosticul corect şi în timp util presupune un înalt indice de suspiciune şi utilizarea metodelor imagistice moderne. Eficienţa terapeutică este asigurată de cooperarea în echipe multidisciplinare bine antrenate, cu suportul intensiv al funcţiilor vitale şi tratamentul chirurgical efectuat la timp şi corect, deschis, minim invaziv videoasistat (VATS), endoscopic sau endovascular.

Traumatismele abdominale

Principiile managementului optim în traumatismele abdominale sunt reprezentate de diagnosticul corect, prioritizarea leziunilor şi abordarea lor într-un mod standardizat, complet şi expeditiv[46]. În ultimele două decenii a crescut proporţia pacienţilor cu traumatisme abdominale închise, trataţi neoperator, conservativ[47]. Fenomenul este datorat introducerii pe scară largă a diagnosticului CT, posibilităţii de a controla sângerarea prin embolizare după cateterism arterial selectiv şi mai bunei calităţi a supravegherii şi tratamentului în secţiile de terapie intensivă.

Clasificare, etiopatogenie

Clasificarea clasică, actuală şi astăzi, împarte traumatismele abdominale în traumatisme închise sau contuzii şi traumatisme deschise sau plăgi.

Contuziile abdominale

Contuziile abdominale se produc prin percuţie (agentul traumatizant loveşte peretele abdominal), compresiune sau strivire (abdomenul este prins între două corpuri dure) ori prin decelerаţie (proiectarea corpului în mişcare asupra unui obiect fix, zona de impact fiind abdomenul sau prin inerţia viscerelor, care tind să îşi continue deplasarea în momentul opririi bruşte a corpului). Acest ultim tip de mecanism se întâlneşte predilect în accidentele rutiere, precum şi în căderile de la înălţime, pe călcâie sau pe fese.

Configuraţia leziunilor abdominale depinde de natura şi energia agentului traumatic, contextul accidentului şi mecanismul de producere, regiunea anatomică interesată, gradul de relaxare a peretelui abdominal şi de umplere a viscerelor cavitare, procesele patologice intra-abdominale preexistente (splenomegalie, hidronefroză etc.). Traumatismele abdominale centrale interesează în special organele cavitare, stomac, intestin, vezică urinară, în timp ce impactul pe zonele laterale afectează preponderent organe parenchimatoase, ficat, splină, rinichi. Leziunile etajului abdominal superior şi ale bazei toracelui determină leziuni asociate abdominale, diafragmatice, costale şi ale organelor intratoracice, iar cele ale etajului abdominal inferior se pot însoţi de fracturi ale oaselor bazinului şi hematoame retroperitoneale.

Organele mai frecvent interesate în contuziile abdominale sunt splina, rinichii, intestinul şi ficatul. În accidentele grave, leziunile extra-abdominale sunt prezente la peste 90% din victimele cu deces înainte de a ajunge la spital şi la mai mult de 60% dintre pacienţii aduşi la spital în viaţă.

Leziunile peretelui abdominal sunt reprezentate de echimoze, hematoame, rupturi musculare, rupturi vasculare şi fracturi vertebrale sau ale bazinului. Traumatismele prin contuzia viscerelor cavitare determină echimoze sau hematoame, rupturi incomplete sau complete (perforaţii) şi rupturi ale mezourilor. Leziunile intestinale sunt localizate mai ales în prima porţiune, duodeno-jejunală şi pe ultima porţiune, ileo-cecală.

Contuziile organelor parenchimatoase fără efracţia capsulei organului sunt urmate de hemoragie subcapsulară sau intraparenchimatoasă (hematoame), a căror ruptură se poate solda cu hemoragie în doi timpi. Dilacerările parenchimului visceral sau leziunile hilare sau juxtahilare, cu rupturi sau smulgerea pediculilor vasculari, evoluează cu hemoragie internă, intra- sau retroperitoneală.

Plăgile abdominale

În funcţie de integritatea peritoneului parietal, plăgile abdominale pot fi nepenetrante, cu peritoneu parietal integru sau penetrante, cu peritoneu parietal lezat. În funcţie de caracteristicile fizice ale agentului traumatizant, plăgile penetrante ale peretelui abdominal anterior sau lateral pot fi urmate de leziuni viscerale, izolate sau asociate. Plăgile nepenetrante ale peretelui abdominal posterior pot determina leziuni ale viscerelor retroperitoneale, rinichi, pancreas, duoden, vase mari etc.

Plăgile produse prin arme albe sunt de obicei unice, penetrante şi cu leziuni viscerale. Leziunea este liniară, "curată", iar sediul şi direcţia plăgii tegumentare sugerează leziunile viscerale asociate. Plăgile produse prin arme de foc sunt mai grave: cele parietale sunt uni- sau biorificiale, cu orificiu de intrare şi de ieşire a proiectilului; leziunile viscerale sunt anfractuoase, cu dilacerare semnificativă, în funcţie de tipul proiectilului; contaminarea septică este importantă, agentul vulnerant antrenând corpi străini. De o gravitate deosebită sunt leziunile produse prin proiectile de vânătoare multiple (alice), cu forţă de penetraţie variată şi leziuni diseminate. Plăgile produse prin agenţi contondenţi asociază efectul distructiv al contuziei cu dilacerarea, strivirea sau smulgerea organelor şi a pediculilor vasculari.

Diagnostic

Diagnosticul clinic

Prin discuţia cu pacientul sau cu martorii la accident se urmăresc şi se consemnează momentul şi circumstanţele producerii traumatismului, caracteristicile agentului traumatizant, locul impactului şi consecinţele imediate ale acestuia (pierderea stării de conştientă, modificările respiratorii, exteriorizarea unor hemoragii), primul ajutor, elemente privind starea biologică anterioară traumatismului (boli asociate, sarcina etc.) şi statusul fiziologic (postalimentar, consumul de băuturi alcoolice etc.).

Examenul obiectiv general, efectuat rapid şi sistematic, va consemna prezenţa insuficienţei respiratorii, instabilitatea cardio-circulatorie, alterarea stării de conştienţă şi leziunile asociate, toracice, craniene şi ale extremităţilor. Starea generală poate fi profund modificată de la început, mergând până la şocul traumatic. Alteori pacientul are iniţial o stare generală bună şi acuze subiective minime, pentru ca substratul lezional să se manifeste în următoarele ore sau zile.

Examenul obiectiv al abdomenului va decela în primul rând leziunile de la locul impactului cu agentul traumatizant: escoriaţii, echimoze tegumentare, hematoame, rupturi musculare, plăgi, eviscerații posttraumatice.

Leziunile viscerale se manifestă prin intricarea celor trei mari sindroame traumatice: hemoragia internă, sindromul de iritaţie peritoneală şi şocul traumatic. Cronologia apariţiei şi posibilităţile combinative fac uneori dificil diagnosticul de leziune. Semnele abdominale de hemoragie internă (abdomen moderat destins cu durere difuză, uneori exacerbată la palpare, dar fără contractură musculară) sunt greu interpretabile în contextul lezional al traumatismului abdominal. În iritaţia peritoneală prin peritonită, abdomenul nu participă la mişcările respiratorii şi este prezentă contractura musculară. Atât hemoragia internă cât şi peritonita pot fi prezente de la început, izolate sau asociate, sau apar ulterior, prin ruptura hematoamelor subcapsulare hepatice, splenice sau renale (hemoragie în doi timpi) sau prin detaşarea escarelor din peretele viscerelor cavitare, cu peritonită secundară. Sondajul naso-gastric şi cateterismul vezicii urinare evidenţiază hemoragia din leziunile gastrice sau ale căilor urinare. Şocul traumatic, tulburările stării de conştienţă şi leziunile vertebro-medulare fac examenul clinic mai dificil şi maschează semnele clinice relevante pentru leziuni viscerale.

Investigaţii paraclinice

În traumatismele abdominale grave, investigaţiile paraclinice sunt efectuate în paralel cu terapia intensivă de pregătire preoperatorie.

Tomografia computerizată (CT) este examinarea standard în traumatismele abdominale grave la pacienţii stabili hemodinamic, permiţând un bilanţ lezional rapid şi precis. Examenul ecografic efectuat de urgenţă în UPU, în trei incidenţe: standard, hipocondru drept şi stâng respectiv pelvis (*focused abdominal sonography for trauma* – FAST)[48] evidenţiază colecţiile lichidiene intra-abdominale >400 ml. Lichidul liber în peritoneu este considerat hemoragie, exceptând pacienţii cu hepatopatie şi ascita cunoscută. Utilitatea ecografiei este limitată la pacienţii cu emfizem subcutanat, cu obezitate morbidă sau cu hemoragii retroperitoneale. Radiografia abdominală simplă a fost în mare măsură înlocuită de CT şi ecografie. În lipsa CT, radiografia simplă îşi păstrează valoarea în decelarea pneumoperitoneului, a leziunilor osoase şi a leziunilor asociate toracopulmonare sau craniene.

Puncţia abdominală simplă sau puncţia-lavaj, de preferinţă sub ghidaj ecografic, are cea mai mare utilitate în cazul hemoragiilor interne, dar şi în revărsatele peritoneale de altă natură - bilă, urină, lichid intestinal sau aer. A fost înlocuită în multe servicii de urgenţă de examenul ecografic - FAST. Puncţia negativă nu exclude diagnosticul de leziune viscerală. Laparoscopia diagnostică se poate indica la pacienţii stabili hemodinamic, la care diagnosticul de leziune viscerală rămâne incert după examenul clinic şi CT. Laparotomia exploratorie rămâne indicată în toate situaţiile în care suspiciunea de leziune viscerală persistă şi nu poate fi obiectivată altfel. Chiar dacă complică îngrijirea pacientului, laparotomia albă este de preferat ignorării unor leziuni abdominale evolutive.

La pacienţii stabili hemodinamic cu traumatisme abdominale închise se face CT. Pacienţii instabili hemodinamic, cu plăgi abdominale sau cu lichid în peritoneu evidenţiabil ecografic (FAST) sunt operaţi de urgenţă. Puncţia peritoneală diagnostică se indică la pacienţii instabili hemodinamic şi fără sursă evidentă de hemoragie, la care FAST este nediagnostică.

Tratamentul chirurgical

Indicaţia operatorie implică o mare responsabilitate sub aspectul momentului şi a justificării ei diagnostice. Afirmaţia lui Mondor, conform căruia traumatismul abdomi-

nal omoară pacientul în minute prin hemoragie gravă, în ore prin hemoragie lentă şi în zile prin peritonită, reflectă cum nu se poate mai bine necesitatea unei decizii terapeutice urgente. Lipsa unor elemente suficiente de diagnostic pentru afirmarea unei leziuni viscerale nu trebuie să ducă la temporizarea indicaţiei operatorii dacă evoluţia clinică a pacientului reclamă acest lucru. De asemenea, aparenta ameliorare a stării generale şi chiar a constantelor hemodinamice nu trebuie să ducă la întreruperea supravegherii continue şi minuţioase a cazului.

Laparotomia exploratorie şi controlul lezional

Pregătirea preoperatorie

Resuscitarea hemodinamică în hemoragii grave se face cu cristaloizi, coloizi şi sânge. În prezent se preferă transfuziile de plasmă proaspătă congelată şi masa eritrocitară a administrării masive de cristaloizi[49-51]. Hipotermia, frecventă la pacienţii cu traumatisme grave, prin expunere şi administrarea masivă i.v. de fluide reci, se complică cu acidoza şi coagulopatii şi creşte riscul infecţiilor postoperatorii[52-54]. Se corectează prin încălzirea blocului operator şi a pacientului şi prin administrarea i.v. de fluide calde. Profilaxia antibiotică a infecţiilor post-operatorii se face cât mai devreme, în doze mari şi prin administrare i.v. repetată în primele 24 de ore, de medicamente cu spectru larg, care să acopere flora bacteriană intestinală[55].

Se pregăteşte sala de intervenţii chirurgicale de urgenţă, bine echipată, cu instrumentar, staplere, tubulatură şi materiale de sutură de calitate. Câmpul operator trebuie pregătit larg, incluzând toracele, abdomenul şi rădăcina membrelor, pentru a permite abordul chirurgical în funcţie de bilanţul lezional. Zonele care nu intră în câmpul operator se acoperă şi se încălzesc.

Explorarea abdominală

Laparotomia exploratorie în urgenţă se face printr-o incizie mediană xifo-pubiană, prelungită la nevoie în sternotomie mediană sau branşată lateral, cu atenţie la cicatricile după laparotomii anterioare, unde pot exista aderenţe. După intrarea în peritoneu, se face explorarea abdominală rapidă şi cu delicateţe, pentru a evita leziunile suplimentare şi contaminarea excesivă. Se exteriorizează intestinele şi se evacuează cheagurile mari. În continuare, se controlează hemoragia prin tamponarea cu câmpuri de laparotomie a celor patru cadrane abdominale, începând cu hipocondrul drept, stâng şi apoi cele inferioare. După stabilizarea pacientului se începe explorarea abdomenului prin ridicarea succesivă a câmpurilor de laparotomie. Se inspectează sursele de sângerare care se clampează sau se lasă tamponate până la rezolvarea definitivă, după caz. Se explorează apoi sistematic tubul intestinal, inclusiv zonele greu accesibile, prin deschiderea bursei omenale şi prin decolarea duodenopancreatică şi parietocolică. După explorarea completă a peritoneului se trece la explorarea spaţiului retroperitoneal. Se caută sistematic leziunile duodenale şi pancreatice, renale, ureterale, rectale, vezicale şi ale vaselor mari.

Controlul temporar al sângerării

Hemoragiile care nu pot fi oprite prin tamponare sunt controlate direct, prin compresiune şi pensare digitală, urmate de descoperirea şi controlul proximal şi distal al vasului lezat. Sângerările din rupturile hepatice sunt controlate temporar prin pensarea pedicului hepatic (manevra Pringle) digital, cu pensa vasculară atraumatică sau

garou, iar cele splenice prin pensarea vaselor în hilul splinei. La cei mai mulţi pacienţi, pensarea pediculului vascular şi tamponamentul cu câmpuri de laparotomie plasate în jurul organului asigură controlul hemoragiei. În leziunile profunde, controlul hemoragiei se face prin meşaj sau tamponament cu sonda cu balonaş (Foley). Când sângerarea hepatică nu poate fi controlată sau în leziunile venei cave retrohepatice se face excluderea vasculară hepatică prin manevra Pringle şi clamparea venei cave inferioare proximal şi distal de ficat. În aceste situaţii, decompresia venoasă se poate face prin şunt veno-venos (vena portă şi vena iliacă drenate cu pompă în vena jugulară internă) sau prin şunt atrio-cav (între vena cavă inferioară şi atriul drept)[56, 57]. Chiar şi în centre cu experienţă şi dotare adecvată, mortalitatea în aceste situaţii este mai mare de 80%.

Controlul retroperitoneal al vaselor mari este dificil şi se poate face prin clamparea aortei prin abord intratoracic, la nivelul hiatului aortic, transperitoneal, prin decolarea viscerelor digestive înaintea fasciei urogenitale sau prin decolarea viscerală de pe planul parietal, înapoia fasciei urogenitale.

Controlul temporar al contaminării abdominale

Conţinutul intestinal revărsat în peritoneu se aspiră sau se evacuează cu câmpurile de laparotomie. În continuare, contaminarea este limitată prin aplicarea de pense atraumatice şi sutură manuală sau mecanică a rupturilor intestinale.

Tratamentul leziunilor vasculare

După descoperirea şi clamparea vasculară proximal şi distal de leziune, leziunile vaselor care nu pot fi ligaturate sunt tratate prin sutură, angioplastie cu patch venos sau interpoziţie de grefă de safenă sau proteză sintetică. Pentru leziunile extinse aortice şi iliace este acceptabilă ligatura primară cu bypass extra-anatomic cu grefon sintetic.

După controlul sângerării, contaminării abdominale şi al ischemiei se trece la rezolvarea chirurgicală a leziunilor viscerale (vezi subcapitolele următoare). Abdomenul se închide ori de câte ori este posibil prin sutură fascială cu fir monofilament, continuu sau în puncte separate. Când sutura fascială nu este posibilă datorită edemului visceral, abdomenul se lasă deschis (vezi în continuare). În contaminările importante, datorită riscului de infecţie, pielea nu este suturată, lăsând plaga să se vindece secundar sau se suturează ulterior (sutura primară întârziată sau sutura secundară).

Laparotomia abreviată sau laparotomia de control lezional

La pacienţii în stare gravă, cu risc imediat de instalare a sindromului de hipotermie, acidoză şi coagulopatie, intervenţia chirurgicală este încheiată după controlul sângerărilor şi a contaminării abdominale. Abdomenul este închis rapid, de obicei prin sutură la piele cu fire sau pense de câmp chirugical sau lăsat deschis şi pacientul este transferat în secţia de terapie intensivă. La interval de ore sau zile, după stabilizarea hemodinamică şi corectarea hipotermiei, acidozei, anemiei şi tulburărilor electrolitice şi acidobazice, se reintervine chirurgical pentru rezolvarea definitivă a leziunilor viscerale[54].

Laparotomia de control lezional permite salvarea unor pacienţi aflaţi în stare critică şi este posibilă în secţii chirurgicale cu experienţă şi dotare corespunzătoare. La aceşti pacienţi apar două alte probleme majore de îngrijire: abdomenul deschis şi sindromul de compartiment abdominal.

Abdomenul deschis

Edemul visceral şi tamponamentul abdominal cu câmpuri chirurgicale pentru controlul sângerării fac închiderea abdomenului dificilă sau imposibilă. În aceste situaţii, fascia se lasă nesuturată – abdomen deschis şi viscerele sunt protejate cu pansamente. Actualmente este disponibilă aşa-numita terapie a plăgii cu presiune negativă[58, 59]. Viscerele sunt protejate cu o folie protectoare, acoperită de un burete absorbant şi o altă folie impermeabilă, care previne contaminarea din exterior şi permite aplicarea unei presiuni negative în pansament cu o pompă. Presiunea negativă în plagă, fixează pansamentele pe viscere şi absoarbe eficient secreţiile din peritoneu, prevenind iritaţia tegumentelor şi pierderea de căldură (hipotermia). După evacuarea câmpurilor chirurgicale de hemostază şi rezolvarea definitivă a leziunilor intraabdominale, terapia cu presiune negativă asigură protejarea conţinutului abdominal până la remisia edemului visceral, când închiderea abdomenului prin sutura aponevrotică şi cutanată devine posibilă[60].

Închiderea definitivă a abdomenului după traumatisme grave este de multe ori extrem de dificilă, datorită îndepărtării marginilor aponevrotice prin retracţia peretelui şi necrozele musculare şi fasciale. La pacienţii cu abdomen deschis, viscerele portejate sau nu de marele epiploon sunt acoperite progresiv de un ţesut de granulaţie pe care se poate face grefarea cu piele liberă despicată. Eventraţia care rezultă este tratată ulterior. Abdomenul poate fi închis utilizând diverse procedee plastice (incizii de degajare, lambouri) sau cu materiale protetice. Principalul dezavantaj al acestora din urmă îl constituie riscul de apariţie a infecţiilor şi fistulelor intestinale. Sunt în curs de validare matricele biologice (umane, bovine sau porcine), care ar putea înlocui în viitor plasele sintetice şi ar evita inconvenientele legate de utilizarea acestora la pacienţii cu traumatisme abdominale[61].

Sindromul de compartiment abdominal

Sindromul de compartiment abdominal (SCA) apare la pacienţii cu traumatisme abdominale grave, cu resuscitare volemică agresivă şi transfuzii masive şi este urmarea edemului intestinal, acumulării de fluide în peritoneu şi scăderii complianţei pereţilor abdominali. La acestea se adaugă, la pacienţii cu laparotomie abreviată, câmpurile chirurgicale cu care se tamponează sângerarea[62-64]. Presiunea intraabdominală se măsoară indirect, pe sonda vezicală, iar SCA este definit ca fiind creşterea presiunii intraabdominale >25 mmHg şi disfuncţia de organ: cord, plămân sau rinichi. Diagnosticul SCA face necesară decomprimarea imediată a abdomenului.

Tratamentul conservativ în traumatismele abdominale

Tratamentul conservativ este indicat la pacienţii cu traumatisme abdominale închise stabili hemodinamic şi fără peritonită sau alte leziuni care să necesite intervenţia chirurgicală la examinarea CT[66]. Majoritatea traumatismelor închise hepatice[67], splenice şi renale pot fi tratate conservativ. La pacienţii cu leziuni grave (de grad înalt) ale viscerelor parenchimatoase, cu hemoperitoneu mare sau cu extravazarea substanţei de contrast la CT, poate fi necesară embolizarea prin cateterism arterial selectiv[68]. Pacientul este atent monitorizat în secţia de terapie intensivă, prin controale clinice abdominale şi ecografice repetate. În cazul în care leziunile evoluează sau pacientul devine instabil hemodinamic (de obicei în primele 24-48 de ore de la accident) se intervine chirurgical.

Leziunile hepatice, biliare şi splenice

În leziunile hepatice, hemostaza definitivă se face prin compresiune, electro-coagulare sau coagulare cu argon, hemostatice locale (colagen, trombină, fibrină etc.), ligaturi vasculare, hepatotomii sau rezecţii hepatice. Rezecţiile hepatice majore sunt indicate doar în situaţii speciale, de exemplu leziuni grave ale lobului stâng sau devitalizarea lobară ca urmare a unor ligaturi vasculare. În leziuni grave, sau când pacientul devine instabil, se recurge la laparotomia abreviată de control lezional: se face tamponamentul perihepatic şi se întrerupe intervenţia chirurgicală; se face embolizarea zonelor de sângerare prin cateterism arterial selectiv; se controlează hipotermia, acidoza şi caogulopatiile; în final pacientul este readus în sala de intervenţii chirurgicale, unde câmpurile chirurgicale de tamponament perihepatic se ridică succesiv şi se face hemostaza definitivă[69].

În leziunile hilare, ramurile arteriale pot fi ligaturate (proximal de artera hepatică proprie) sau refăcute prin sutură sau interpoziţie de grefă (venă safenă). Ramurile venei porte pot fi ligaturate selectiv, în timp ce leziunile portale se suturează sau se repară cu patch venos sau interpoziţie de grefon (PTFE). Leziunile pancreatice asociate complică situaţia şi sunt însoţite de o mortalitate mare. În leziunile colecistului se face colecistectomia, iar leziunile limitate ale CBP sunt saturate, cu drenaj cu tub Kehr al CBP. În leziunile extensive ale CBP se face hepatico-jejunostomia pe ansa exclusă în Y a la Roux.

Complicaţiile postoperatorii sunt numeroase. Necrozele hepatice necesită reintervenţia, pentru rezecţie şi drenaj. Fistulele biliare şi colecţiile biliare perihepatice (bilirom, sau când se infectează, abces) se drenează percutanat sau chirurgical. Sfincterotomia endoscopică scade presiunea în căile biliare şi favorizează închiderea fistulelor; când acestea persistă sau în comunicările cu pleura, prin leziuni asociate diafragmatice, este necesară reintervenţia. Hemobilia este o eventualitate rară, rezultatul rupturilor arterei hepatice în arborele biliar, cu episoade intermitente de hemoragie digestivă superioară. Se tratează prin cateterism arterial selectiv şi embolizare. Fistulele bilio-venoase sunt tratate prin sfincterotomie endoscopică.

În leziunile splinei, ca şi în cele hepatice, se încearcă tratamentul neoperator de câte ori este posibil[70, 71]. În situaţiile în care se intervine chirurgical se încearcă conservarea totală sau parţială a organului, în special la copii. Hemostaza se obţine prin electrocoagulare, coagulare cu argon, aplicare de hemostatice locale, sutură, împachetarea splinei cu plasa resorbabilă, rezecţii parţiale sau splenectomie. În ultima situaţie se recurge la auto-transplantul unor fragmente mici de splină în marele epiploon. Prevenirea infecţiilor grave postsplenectomie cu germeni încapsulaţi (*Streptococcus pneumoniae, Haemophillus influenzae* şi *Neisseria meningitidis*) se previne prin vaccinare în primele 14 zile şi eventual revaccinare după 6 ani.

Leziunile organelor cavitare

Leziunile viscerelor cavitare sunt de cele mai multe ori urmarea traumatismelor deschise. Plăgile penetrante produse prin arme albe sunt explorate în anestezie locală şi dacă sunt penetrante se intervine chirurgical. În cazuri selecţionate se poate încerca tratamentul conservativ, nonoperator[72]. În plăgile prin împuşcare, explorarea chirurgicală se face de rutină. În traumatismele închise diagnosticul este deseori dificil, în spe-

cial la pacienții cu senzoriu alterat sau cu leziuni neurologice. În situațiile în care CT cu contrast este de aspect normal pacientul este ținut în observație. La pacienții cu modificări la CT se face puncția-lavaj peritoneală, laparoscopia sau laparotomia. Întârzierea diagnosticului și tratamentul la acești pacienți este însoțită de creșterea morbidității și mortalității[73].

Profilaxia antibiotică pentru 24 de ore reduce frecvența infecțiilor post-operatorii. Zonele devitalizate intestinale se debridează în țesuturi viabile, cu vascularizație bună. Plăgile gastrice pot fi de cele mai multe ori suturate; la fel, leziunile intestinale care interesează mai puțin de ½ din circumferința intestinală. Plăgile intestinale extinse sau multiple, situate pe segmente intestinale apropiate sau în prezența unor leziuni mezenterice cu devascularizare, sunt tratate prin enterectomie segmentară și sutură manuală sau mecanică. Leziunile limitate ale colonului se tratează prin sutură[74]. Pentru cele extinse se fac rezecții colonice, urmate de anastomoză primară. La pacienții cu transfuzii masive sau comorbidități, contaminare importantă și intervenții chirurgicale tardive, se preferă ileostomia sau colostomia proximală și fistula mucoasă/punga Hartmann distală[75]. Leziunile rectale se suturează, cu colostomie proximală de protecție.

Leziunile duodenale și pancreatice

Leziunile duodenale și pancreatice sunt rare însă greu de diagnosticat și însoțite de o morbiditate și mortalitate considerabile[76]. Semnele clinice sunt subtile sau necaracteristice, iar diagnosticul presupune un înalt grad de suspiciune, într-un context caracteristic: contuzie epigastrică, fracturi vertebrale etc. Valorile crescute ale amilazelor, în special după trei ore de la accident, constituie un semn de alarmă. Examenul ecografic în urgență rămâne orientativ, diagnosticul fiind făcut de obicei prin CT cu contrast digestiv[77]. La pacienții stabili și cu un înalt grad de suspiciune se indică colangiopancreatografia RM (cu sau fără stimulare cu secretină)[78] sau colangiopancreatografia endoscopică retrogradă[7, 9]. Când dubiile presistă, se recurge la laparoscopia diagnostică sau laparotomie.

Explorarea intraoperatorie a hematoamelor abdominale centrale este dificilă și presupune deschiderea bursei omentale și decolarea capului și cozii pancreatice. Leziunile duodenului și pancreasului sunt sugerate de edemul masiv, petele de steatonecroză și colorarea cu bilă a retroperitoneului și confirmate de evidențierea dilacerărilor duodenale și pancreatice[80]. Explorarea chirurgicală poate fi completată de ERCP intraoperator[81], pancreatografie prin canularea ampulei sau injectarea contrastului în colecist sau ecografie intraoperatorie.

Tratamentul conservativ este indicat la pacienții cu leziuni minore, stabili și fără semne de peritonită. În hematoamele duodenale se face aspirație gastrică și alimentație parenterală cu reevaluare peste 7-14 zile. Leziunile duodenale iatrogene prin ERCP pot fi ținute sub observație, cu intervenție chirurgicală când explorarea CT indică leziuni grave sau când starea pacientului se agravează[82].

În leziunile duodenale minore se face sutura după debridare, iar când aceasta nu este posibilă, rezecția cu anastomoză gastro-duodenală sau gastro-jejunală pentru D1 și plastia cu ansa exclusă în Y à la Roux pentru D2-D4[83]. Leziunile pancreatice minore, fără interesarea ductului Wirsung, pot fi tratate prin drenaj larg. Pentru leziunile corpului

şi cozii pancreatice se face pancreatectomia distală, cu păstrarea splinei când este posibil, sau stentarea postoperatorie a Wirsungului prin ERCP, în special la copii[84].

În leziunile grave ale capului pancreatic sau ale complexului duodeno-pancreatic se poate face diverticulizarea duodenului (antrectomie cu anastomoză gastro-jejunală, vagotomie şi drenaj duodenal), ori excluderea pilorului (închiderea pilorului cu un fir neresorbabil, gastrojejunostomie laterală, cu sau fără vagotomie), asociate sau nu cu operaţii de drenaj biliar şi jejunostomie de alimentaţie sau duodenopancreatectomia cefalică[85].

Complicaţiile postoperatorii sunt numeroase: fistule şi stricturi duodenale, fistule pancreatice, pancreatite cu sângerări secundare, colecţii infectate, pseudochisturi pancreatice, insuficienţa pancreatică exocrină şi endocrină.

Leziunile vaselor mari

Hematoamele retroperitoneale se clasifică în centrale, dispuse între marginile mediale ale rinichilor, de la hiatusul diafragmatic la bifurcaţia aortei, laterale, între marginile mediale ale rinichilor şi şanţurile parietocolice şi pelvine. Şocul hemoragic produs prin pierderile sanguine mari este acompaniat de pareza intestinală reflexă, urmare a iritaţiei plexurilor nervoase de la acest nivel. De multe ori sunt asociate leziuni traumatice duodenale, colo-rectale sau uro-genitale[86].

Tabloul clinic este necaracteristic şi dominat de şocul hemoragic. Durerile abdominale spontane sunt uneori difuze şi vagi, alteori localizate la nivelul hematomului sau dorsale. Sensibilitatea la palpare poate fi însoţită de prezenţa unei mase abdominale. La tuşeul rectal sau vaginal se percepe bombarea ţesuturilor perirectale sau perivaginale. Hematuria este un semn comun al traumatismelor aparatului urinar şi uneori primul indiciu asupra unei afectări traumatice a structurilor retroperitoneale. Diagnosticul se face prin CT abdominal cu contrast şi timp urografic, care precizează natura şi localizarea leziunilor vasculare, viscerale şi musculo-scheletale asociate.

La pacienţii instabili hemodinamic se trece direct la explorarea chirurgicală şi hemostază provizorie. Înaintea explorării hematoamelor retroperitoneale, pentru a preveni sângerările necontrolate, este obligatoriu controlul vascular proximal de leziune. După stabilizarea parametrilor hemodinamici se deschide hematomul, se evacuează cheagurile care maschează leziunea vasculară şi se trece la rezolvarea acesteia (ligatură, sutură, angioplastie, patch venos, interpoziţie de grefon, rezecţie de organ etc.).

Plăgile produse prin arme albe sau prin împuşcare sunt explorate chirurgical de rutină[87]. În contuzii, hematoamele retroperitoneale centrale se explorează întotdeauna, putând masca leziuni grave aortice, ale cavei, pancreatice sau duodenale. Hematoamele laterale, produse prin leziuni renale şi ale pedicului vascular al rinichiului, cele retrohepatice şi cele pelvine, ori cele consecutive fracturilor pelvine şi rupturilor vaselor hipogastrice, se explorează doar în situaţiile în care sunt expansive. În situaţiile în care explorările paraclinice nu sunt concludente sau există suspiciunea de leziuni viscerale asociate este preferabilă explorarea chirurgicală.

Câştigă teren intervenţiile chirurgicale endovasculare, de stentare şi plasare de endoproteze, în leziunile aortice[88], ale vaselor iliace[89] şi renale sau ale venei cave inferioare[90].

Traumatismele aortice şi iliace

Plăgile aortei sau ale ramurilor mari ale acesteia, sunt de cele mai multe ori mortale, prin exsanguinarea pacientului înainte de orice intervenţie terapeutică. În cazuri excepţionale, la pacientul în colaps circulator, toracotomia sau laparotomia cu hemostază "de resuscitare" sunt efectuate concomitent cu măsurile de resuscitare cardio-circulatorie şi respiratorie. Clampajul aortei proximal de leziune încetineşte ritmul pierderii sanguine şi face uneori eficiente măsurile de resuscitare volemică. În plăgile minore sau când ritmul sângerării se reduce uneori temporar, datorită tamponării realizate de hematom, este posibilă salvarea pacientului. Contuziile arteriale cu rupturi incomplete, ale intimei şi mediei, sunt urmate în timp de constituirea unor anevrisme posttraumatice.

Plăgile aortice şi ale arterelor iliace comune şi externe se sutureză[91]. Defectul arterial larg rămas după debridarea zonelor devitalizate face uneori necesare plastiile cu petec venos sau interpoziţiile de proteze de Dacron sau Goretex[92]. Suturile sau protezele arteriale trebuie acoperite cu ţesuturi viabile. În prezenţa unor contaminări importante prin leziuni intestinale asociate există riscul dehiscenţei suturilor arteriale şi al hemoragiilor grave. În aceste situaţii se preferă bypassul extraanatomic la distanţă de focarul septic (de exemplu, bypass axilo-femural şi femuro-femural, prin proteze de Dacron sau Goretex). Leziunile ramurilor viscerale importante ale aortei se tratează prin sutură directă, cu petec venos, interpoziţie de grefă venoasă sau proteză din materiale sintetice, reimplantarea aortică sau prin bypass între aortă şi trunchiul arterial distal de leziune sau una din ramurile importante. Ligaturile arteriale sunt acceptabile doar în condiţiile unei circulaţii colaterale adecvate (de exemplu, ligaturile trunchiului celiac sau ale arterei mezenterice inferioare). Artera hipogastrică poate fi ligaturată, uni- sau bilateral la emergenţă, fără consecinţe.

Traumatismele venei cave inferioare

Mortalitatea în traumatismele venei cave inferioare depăşeşte 50% şi se datorează hemoragiei grave şi leziunilor asociate extinse, în special în plăgi produse prin împuşcare sau după contuzii abdominale. Cele ale segmentului suprarenal ale venei sunt grave datorită abordului chirurgical dificil şi a afectării concomitente frecvente a venelor renale şi suprahepatice. Mortalitatea este de asemenea crescută pentru sângerările active, comparativ cu cele sistate prin autotamponare, înaintea intervenţiei chirurgicale.

Explorarea abdominală se face prin laparotomie mediană prelungită prin sternotomie mediană în leziunile înalte, care necesită plasarea şunturilor intracave transatriale şi abordul leziunilor hepatice asociate[93]. În dilacerări extinse ligatura venei cave reprezintă o soluţie bună doar pentru segmentul subrenal al venei cave. Segmentul suprarenal al venei trebuie reparat, inclusiv prin plastii cu autografă de venă cavă intrarenală sau venă iliacă.

Traumatismele pelvisului

Traumatismele pelviene grave pot fi produse prin căderea de la înălţime, accidente de automobil, proiectile cu energii mari etc., evoluează de cele mai multe ori cu şoc hipovolemic, prin hematom pelvian consecutiv rupturii plexurilor venoase parietale şi viscerale de la acest nivel. Interesarea viscerală este frecventă, în primul rând vezicală şi uretrală şi apoi rectală sau genitală, iar leziunile nervoase afectează plexul sacrat şi ramurile somatice şi viscerale ale acestuia. Fracturile deschise sau cele cu interesa-

re concomitentă rectală sau vaginală, responsabile de o contaminare importantă, sunt însoţite de mortalităţi mari[94, 95].

Fracturile instabile se imobilizează de preferinţă cu fixatoare externe. Stabilizarea osoasă şi transfuziile masive sunt de cele mai multe ori suficiente pentru controlul hemoragiei şi stadializarea hemodinamică a pacientului. În hemoragii persistente prin rupturi arteriale, arteriografia selectivă cu injectarea de substanţe vasopresoare sau embolizarea vaselor care sângerează este de obicei eficientă şi preferabilă intervenţiei chirurgicale de hemostază. Când abordul chirurgical se impune, se recurge la ligatura unisau bilaterală a arterelor hipogastrice şi tamponamentul pelvian cu câmpuri chirurgicale.

Fracturile pelviene deschise necesită o debridare largă a ţesuturilor devitalizate, drenajul deschis, stabilizarea osoasă prin osteosinteză sau fixatoare externe, colostomia derivativă proximală şi drenajul urinar prin sondă vezicală sau cistostomie[96]. Morbiditatea şi mortalitatea sunt mari şi sechelele de multe ori considerabile (lipsa consolidării fracturilor, instabilitatea articulară, deformări, osteomielite cronice, paralizii ale membrelor inferioare, vezică neurogenă, fistule urinare etc.).

Leziunile organelor urogenitale

Traumatismele renale şi ureterale

Leziunile renale sunt prezente la 8-10% dintre pacienţii cu contuzii abdominale şi sunt în 20% dintre cazuri însoţite de leziuni asociate ale altor organe intraabdominale. Mecanismul obişnuit de lezare renală în contuzii este cel direct, prin comprimarea rinichiului între ultimele coaste şi coloana vertebrală. Leziunile prin mecanism indirect, de tipul acceleraţie-deceleraţie sunt mai rare (de exemplu, căderea de la înălţime, sau accidentele de automobil). De cele mai multe ori se produc leziuni ale pedicului renal şi cu precădere ale intimei arteriale, urmate de tromboză arterială extensivă distal de leziune.

Hematuria este simptomul cel mai constant. Hematuria macroscopică indică în general o leziune traumatică renală gravă, mai ales atunci când este însoţită de şocul hipovolemic. Absenţa hematuriei nu exclude interesarea traumatică a rinichiului. Durerea lombară, colica reno-ureterală prin pasajul ureteral al cheagurilor, spasmul muşchilor lombari şi ai flancului etc. sunt variabile. Pacienţii cu tromboză acută de arteră renală prezintă o durere localizată în flanc sau sunt asimptomatici. Hematuria poate fi absentă. Rupturile sau avulsia pedicului renal se manifestă prin şoc hipovolemic şi apariţia la nivelul flancului a unei mase care creşte rapid în volum. Precizarea tipului şi gravităţii leziunilor renale se face prin CT cu contrast şi timp urografic.

La pacienţi stabili hemodinamic, cu leziuni de grad redus şi extravazarea minimă a substanţei de contrast se preferă tratamentul conservativ[97]. Multiplele complicaţii posibile fac necesară urmărirea ecografică şi radiologică în dinamică, în primul an după accident. În situaţiile în care pacientul este instabil hemodinamic sau cu leziuni renale majore la CT se indică explorarea chirurgicală. La pacienţii fără examen CT preoperator se confirmă funcţia renală controlaterală prin urografie i.v. pe masa de intervenţii chirurgicale.

Abordul se face prin laparotomie mediană sau transversală şi controlul sângerării prin clamparea aortei la nivelul hiatului esofagian sau a vaselor renale sub mezocolonul transvers. În continuare, se face decolarea coloparietală şi explorarea hemato-

mului perirenal: se evacuează cheagurile, se debridează ţesuturile devitalizate şi se face o hemostază minuţioasă. De câte ori este posibil, se încearcă conservarea parenchimului renal, în totalitate sau parţial. Se suturează sistemul colector apoi parenchimul şi capsula renală, urmată de drenajul spaţiului retroperitoneal. Sutura renală se întăreşte prin plastie cu marele epiploon. Aplicarea de hemostatice locale este utilă în controlul hemoragiei. În leziunile pediculului vascular renal reuşita intervenţiilor de revascularizare este condiţionată de gradul şi timpul de ischemie. După 12 ore de la accident rezultatele sunt slabe (la 10-12 ore salvare renală în 10-20% dintre cazuri). În situaţii extreme, se poate face nefrectomia, cu reconstrucţie renală "ex vivo", conservare şi transplant, în momentul în care starea pacientului se stabilizează. Când intervenţiile de reconstrucţie şi revascularizare renală nu sunt posibile sau când acestea eşuează, se recurge la nefrectomie.

Contuziile ureterale pot evolua spre necroză şi fistulizare secundară, prin tromboze ale vaselor ureterale, sau spre vindecare cicatriceală, cu stenoză[98]. Plăgile ureterale pot fi parţiale sau complete. Leziunile ureterale neglijate sunt urmate de constituirea unor colecţii retroperitoneale (urinom) cu stare septică şi apariţia ascitei urinare cu hiperazotemie, a fistulelor urinare şi a stenozelor ureterale, care în evoluţie determină alterare uneori importantă a parenchimului renal.

Tratamentul constă în debridarea ţesuturilor devitalizate cu sutura protejată cu tub tutore siliconat ureteral, de tipul "pig tail" sau dublu X` sau cu tub de nefrostomie. În leziunile ureterului terminal se face reimplantarea vezicală printr-o tehnică antireflux. În leziunile ureterului mijlociu cu pierdere mare de substanţă, drenajul ureteral se face în ureterul controlateral (trans-uretero-ureterostomie), iar în cele extinse se recurge la plastia ureterală cu ansă ileală sau la autotransplantul renal.

Traumatismele vezicii urinare şi ale uretrei

Sunt de obicei urmarea unor contuzii cu vezica urinară plină, tensiunea parietală fiind proporţională cu presiunea intracavitară şi raza organului. Fracturile oaselor bazinului sunt prezente la majoritatea pacienţilor. În ruptura peretelui vezical anterior urina ajunge în spaţiul Retzius. Urina ajunge în spaţiul pelvisubperitoneal şi apoi retroperitoneal în rupturile peretelui vezical posterior subperitoneal şi în peritoneu, în ruptura domului vezical. Hematuria şi disuria sunt prezente la majoritatea pacienţilor, cu dureri spontane şi la palpare suprapubian şi tumefiere pararectală la tuşeul rectal. În evoluţie, prin infectarea hematomului sau urinomului, devin manifeste fenomenele inflamatorii generale şi locale, în zonele de difuzare a urinei (suprapubian, scrotal, la coapsă, gluteal, perineal). Rupturile vezicale intraperitoneale sunt urmate de disurie extremă. Durerile abdominale sunt iniţial localizate subombilical, pentru ca în evoluţie să se generalizeze, iar cazurile neglijate evoluează cu peritonită urinară, ileus paralitic, uremie, hiperkaliemie şi şoc septic[99].

Rupturile uretrei posterioare survin în contuzii pelviene grave, cu fracturi ale bazinului[100]. Urina se infiltrează de-a lungul planurilor fasciale ale regiunii, prin constituirea unui urinom şi hematom care, în evoluţie, se pot infecta. Leziunile uretrei anterioare se produc prin contuzii perineale, cu zdrobirea uretrei de marginea inferioară a simfizei pubiene, plăgi produse prin tăiere sau împuşcare şi, mai rar, prin manopere medicale inadecvate (iatrogene).

Integritatea uretrei se explorează prin efectuarea uretrografiei retrograde. În cazul în care uretra este indemnă, se introduce un cateter Foley în vezică şi se face o cistografie CT retrogradă[101]. Iniţial se injectează aproximativ 100 ml substanţă de contrast, iar dacă aceasta nu se exteriorizează extravezical, se pune vezica în tensiune prin injectarea a 300 - 400 ml substanţă de contrast. Examenul radiologic se repetă după golirea şi lavajul vezicii urinare cu ser fiziologic.

Rupturile extraperitoneale ale vezicii urinare se suturează prin abord transvezical iar cele intraperitoneale prin abord transperitoneal. Hematomul pelvian nu se drenează dacă nu este prezentă infecţia. Vezica se drenează cu un cateter Foley şi un tub de cistostomie exteriorizat suprapubian. În rupturile uretrei posterioare sau când acestea sunt suspicionate, cateterismul uretral este riscant, putând agrava leziunile deja existente. Se preferă drenajul vezical suprapubian, printr-un tub larg de cistostomie. Rupturile incomplete se vindecă prin cicatrizarea şi urotelizarea plăgii uretrale în aproximativ 3 săptămâni. În rupturile complete se face debridarea plăgii, sutura primară a uretrei pe un cateter Ch24 şi drenajul vezical prin cistostomie suprapubiană. La pacienţii în stare critică se face cistostomia suprapubiană şi drenajul perineal, urmate de reconstrucţia uretrală la 4-6 luni de la accident, când procesul inflamator periuretral se remite. În prezenţa unei lipse de substanţă uretrală se recurge la diferite procedee plastice. Complicaţiile cele mai frecvente ale tratamentului conservativ sau chirurgical sunt structurile uretrale, incontinenţa urinară şi impotenţa erectilă.

Traumatismele utero-anexiale

Leziunile traumatice ale uterului negravid sunt rare şi urmarea exclusivă a unor plăgi produse prin arme albe sau prin împuşcare. La pacienta gravidă cu contuzie abdominală diagnosticul este dificil, datorită modificărilor topografice produse de uterul gravid şi reactivităţii modificate. Chiar dacă uterul gravid oferă o oarecare protecţie, leziunile asociate, ale viscerelor abdominale, pot fi prezente şi trebuie căutate sistematic. Examinările radiologice trebuie limitate la minimum, date fiind riscurile expunerii fetale la raze X, iar puncţia peritoneală şi puncţia-lavaj peritoneal se indică cu rezerve. Avortul sau naşterea prematură sunt frecvente şi se produc la 90% dintre paciente la scurt timp după accident. Hemoragia postpartum sau postabortum face necesar chiuretajul uterin şi administrarea de ocitocice.

Simptomatologia clinică a rupturii uterului gravid este cea a hemoragiei intraperitoneale grave, la care se adaugă absenţa mişcărilor şi a bătăilor cardiace fetale. Se evacuează uterul şi se suturează rupturile şi plăgile uterine. Leziunile extinse sau cele ale segmentului pot face necesară histerectomia de hemostază. În hemoragiile uterine necontrolabile sau recidivate se poate face ligatura bilaterală a arterelor hipogastrice.

Bibliografie

1. Devitt J.H., Pagliarello G., Simons J. The involvement of anesthetists in critical care medicine. Can J Anaesth 1990; 37(4 Pt 2):S119.
2. Gross S.B. Current challenges, concepts, and controversies in chest tube management. AACN Clin Issues Crit Care Nurs 1993; 4(2):260-275.
3. Mahmood K., Wahidi M.M. Straightening out chest tubes: what size, what type, and when. Clin Chest Med 2013; 34(1):63-71.

4. Durai R., Hoque H., Davies T.W. Managing a chest tube and drainage system. AORN J 2010; 91(2):275-280.
5. Salhanick M., Corneille M., Higgins R., Olson J., Michalek J., Harrison C. et al. Autotransfusion of hemothorax blood in trauma patients: is it the same as fresh whole blood? Am J Surg 2011; 202(6):817-821.
6. Goodman M., Lewis J., Guitron J., Reed M., Pritts T., Starnes S. Video-assisted thoracoscopic surgery for acute thoracic trauma. J Emerg Trauma Shock 2013; 6(2):106-109.
7. Mandal A.K., Thadepalli H., Mandal A.K., Chettipalli U. Posttraumatic empyema thoracis: a 24-year experience at a major trauma center. J Trauma 1997; 43(5):764-771.
8. Scherer L.A., Battistella F.D., Owings J.T., Aguilar M.M. Video-assisted thoracic surgery in the treatment of posttraumatic empyema. Arch Surg 1998; 133(6):637-641.
9. Miglietta M.A., Robb T.V., Eachempati S.R., Porter B.O., Cherry R., Brause J. et al. Current opinion regarding indications for emergency department thoracotomy. J Trauma 2001; 51(4):670-676.
10. Karmy-Jones R., Jurkovich G.J., Nathens A.B., Shatz D.V., Brundage S., Wall M.J., Jr. et al. Timing of urgent thoracotomy for hemorrhage after trauma: a multicenter study. Arch Surg 2001; 136(5):513-518.
11. Muntean V. Traumatismele toracice şi abdominale. În: Cazacu M., Muntean V., editors. Chirurgie generala. Cluj-Napoca: Casa Carţii de Ştiinţă; 1996. 58-67.
12. Nishiumi N., Fujimori S., Katoh N., Iwasaki M., Inokuchi S., Inoue H. Treatment with internal pneumatic stabilization for anterior flail chest. Tokai J Exp Clin Med 2007;32(4):126-130.
13. Simon B., Ebert J., Bokhari F., Capella J., Emhoff T., Hayward T., III et al. Management of pulmonary contusion and flail chest: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73(5 Suppl 4):S351-S361.
14. Strambu V., Stoian S., Popa F. [Technique of internal surgical stabilization for flail chest]. Chirurgia (Bucur) 2007; 102(1):71-74.
15. Tanaka H., Yukioka T., Yamaguti Y., Shimizu S., Goto H., Matsuda H. et al. Surgical stabilization of internal pneumatic stabilization? A prospective randomized study of management of severe flail chest patients. J Trauma 2002; 52(4):727-732.
16. Slobogean G.P., MacPherson C.A., Sun T., Pelletier M.E., Hameed S.M. Surgical fixation vs nonoperative management of flail chest: a meta-analysis. J Am Coll Surg 2013; 216(2):302-311.
17. Broderick S.R. Hemothorax: Etiology, diagnosis, and management. Thorac Surg Clin 2013; 23(1):89-vii.
18. Maritato K.C., Colon J.A., Kergosien D.H. Pneumothorax. Compend Contin Educ Vet 2009; 31(5):232-242.
19. Pate J.W. Chest wall injuries. Surg Clin North Am 1989; 69(1):59-70.
20. Haynes D., Baumann M.H. Management of pneumothorax. Semin Respir Crit Care Med 2010; 31(6):769-780.
21. Lascăr I., Opriş R., Vermeşan O., Cristea C., Vlădescu M. [Current procedures for reconstruction of the breast and chest wall using myocutaneous flaps]. Chirurgia (Bucureşti) 1996; 45(1):45-48.
22. Netscher D.T., Baumholtz M.A. Chest reconstruction: I. Anterior and anterolateral chest wall and wounds affecting respiratory function. Plast Reconstr Surg 2009; 124(5):240e-252e.
23. Martin M., Satterly S., Inaba K., Blair K. Does needle thoracostomy provide adequate and effective decompression of tension pneumothorax? J Trauma Acute Care Surg 2012; 73(6):1412-1417.
24. Hammond S.G. Chest injuries in the trauma patient. Nurs Clin North Am 1990; 25(1):35-43.
25. Wall M.J., Jr., Hirshberg A., Mattox K.L. Pulmonary tractotomy with selective vascular ligation for penetrating injuries to the lung. Am J Surg 1994; 168(6):665-669.
26. Perl M., Lomas-Neira J., Venet F., Chung C.S., Ayala A. Pathogenesis of indirect (secondary) acute lung injury. Expert Rev Respir Med 2011; 5(1):115-126.
27. Baumgartner F., Sheppard B., de V.C., Esrig B., Harrier D., Nelson R.J. et al. Tracheal and main bronchial disruptions after blunt chest trauma: presentation and management. Ann Thorac Surg 1990; 50(4):569-574.

28. Scaglione M., Romano S., Pinto A., Sparano A., Scialpi M., Rotondo A. Acute tracheobronchial injuries: Impact of imaging on diagnosis and management implications. Eur J Radiol 2006; 59(3):336-343.
29. Yamamoto L., Schroeder C., Morley D., Beliveau C. Thoracic trauma: the deadly dozen. Crit Care Nurs Q 2005; 28(1):22-40.
30. Dissanaike S., Shalhub S., Jurkovich G.J. The evaluation of pneumomediastinum in blunt trauma patients. J Trauma 2008; 65(6):1340-1345.
31. Asensio J.A., Chahwan S., Forno W., MacKersie R., Wall M., Lake J. et al. Penetrating esophageal injuries: multicenter study of the American Association for the Surgery of Trauma. J Trauma 2001; 50(2):289-296.
32. Euathrongchit J., Thoongsuwan N., Stern E.J. Nonvascular mediastinal trauma. Radiol Clin North Am 2006; 44(2):251-8, viii.
33. Smoke A., Delegge M.H. Chyle leaks: consensus on management? Nutr Clin Pract 2008; 23(5):529-532.
34. Bock JS., Benitez R.M. Blunt cardiac injury. Cardiol Clin 2012; 30(4):545-555.
35. de Vries CS., Africa M., Gebremariam F.A., van Rensburg J.J., Otto S.F., Potgieter H.F. The imaging of stab injuries. Acta Radiol 2010; 51(1):92-106.
36. Co S.J., Yong-Hing C.J., Galea-Soler S., Ruzsics B., Schoepf U.J., Ajlan A. et al. Role of imaging in penetrating and blunt traumatic injury to the heart. Radiographics 2011; 31(4):E101-E115.
37. El-Menyar A., Al T.H., Zarour A., Latifi R. Understanding traumatic blunt cardiac injury. Ann Card Anaesth 2012; 15(4):287-295.
38. Fulda G., Brathwaite C.E., Rodriguez A., Turney S.Z., Dunham C.M., Cowley R.A. Blunt traumatic rupture of the heart and pericardium: a ten-year experience (1979-1989). J Trauma 1991; 31(2):167-172.
39. Cindy M., Sabrina H., Kim D., Geert M., Inge F. Traumatic aortic rupture: 30 years of experience. Ann Vasc Surg 2011; 25(4):474-480.
40. Mirhosseini S.M., Asadollahi S., Fakhri M. Surgical management of traumatic rupture of aortic isthmus: a 25-year experience. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013; 61(4):212-217.
41. Watanabe K.I., Fukuda I., Asari Y. Management of traumatic aortic rupture. Surg Today 2013.
42. Weidenhagen R., Bombien R., Meimarakis G., Geisler G., Koeppel TA. Management of thoracic aortic lesions--the future is endovascular. Vasa 2012; 41(3):163-176.
43. Canaud L., Alric P., Branchereau P., Joyeux F., Hireche K., Berthet J.P. et al. Open versus endovascular repair for patients with acute traumatic rupture of the thoracic aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 142(5):1032-1037.
44. Alecu L. [The systematization and the etiopathogenicity of diaphragmatic hernias]. Chirurgia (Bucureşti) 2001; 96(3):259-264.
45. Nicolau A.E., Gheju I., Micu B., Kitkani A., Iftimie I., Dinescu G. et al. Laparoscopic repair of post-traumatic diaphragmatic hernia: a case report. Chirurgia (Bucureşti) 2009; 104(3):341-345.
46. .Beuran M., Negoi I., Paun S., Runcanu A., Gaspar B. [History of trauma care]. Chirurgia (Bucureşti) 2011; 106(5):573-580.
47. Beuran M., Negoi I., Paun S., Runcanu A., Venter D., Iordache F. et al. [Selective nonoperative management of solid abdominal visceral lesions]. Chirurgia (Bucureşti) 2010; 105(3):317-326.
48. Rozycki G.S., Newman P.G. Surgeon-performed ultrasound for the assessment of abdominal injuries. Adv Surg 1999; 33:243-59.:243-259.
49. Rowell S.E., Barbosa R.R., Diggs B.S., Schreiber M.A., Holcomb J.B., Wade C.E. et al. Effect of high product ratio massive transfusion on mortality in blunt and penetrating trauma patients. J Trauma 2011; 71(2 Suppl 3):S353-S357.
50. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009; 66(6):1616-1624.

DIGITAL LIBRARY UNIVERSITY

51. Khan S., Allard S., Weaver A., Barber C., Davenport R., Brohi K. A major haemorrhage protocol improves the delivery of blood component therapy and reduces waste in trauma massive transfusion. Injury 2013; 44(5):587-592.
52. Moffatt S.E. Hypothermia in trauma. Emerg Med *J* 2012.
53. Davenport R. Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy. Transfusion 2013; 53 Suppl 1:23S-27S. doi: 10.1111/trf.12032.:23S-27S.
54. Muntean V., Fabian O., Galasiu R. [Serial repeated laparatomy in severe trauma]. Chirurgia (Bucureşti) 2002; 97(6):537-548.
55. Smith B.P., Fox N., Fakhro A., LaChant M., Pathak A.S., Ross S.E. et al. "SCIP"ping antibiotic prophylaxis guidelines in trauma: The consequences of noncompliance. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73(2):452-456.
56. Biffl W.L., Moore E.E., Franciose R.J. Venovenous bypass and hepatic vascular isolation as adjuncts in the repair of destructive wounds to the retrohepatic inferior vena cava. J Trauma 1998; 45(2):400-403.
57. Schrock T., Blaisdell F.W., Mathewson C., Jr. Management of blunt trauma to the liver and hepatic veins. Arch Surg 1968; 96(5):698-704.
58. Barker D.E., Kaufman H.J., Smith L.A., Ciraulo D.L., Richart C.L., Burns R.P. Vacuum pack technique of temporary abdominal closure: a 7-year experience with 112 patients. J Trauma 2000; 48(2):201-206.
59. Suliburk J.W., Ware D.N., Balogh Z., McKinley B.A., Cocanour C.S., Kozar R.A. et al. Vacuum-assisted wound closure achieves early fascial closure of open abdomens after severe trauma. J Trauma 2003; 55(6):1155-1160.
60. Cipolla J., Stawicki S.P., Hoff W.S., McQuay N., Hoey B.A., Wainwright G. et al. A proposed algorithm for managing the open abdomen. Am Surg 2005; 71(3):202-207.
61. Kissane N.A., Itani K.M. A decade of ventral incisional hernia repairs with biologic acellular dermal matrix: what have we learned? Plast Reconstr Surg 2012; 130(5 Suppl 2):194S-202S.
62. Muntean V, Galaşiu R, Fabian O. [Acute intra-abdominal hypertension and "abdominal compartment syndrome"]. Chirurgia (Bucureşti) 2002; 97(5):447-457.
63. Ivatury R.R., Diebel L., Porter J.M., Simon R.J. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. Surg Clin North Am 1997; 77(4):783-800.
64. Moore E.E. Thomas G. Orr Memorial Lecture. Staged laparotomy for the hypothermia, acidosis, and coagulopathy syndrome. Am J Surg 1996; 172(5):405-410.
65. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome. Curr Opin Crit Care 2005; 11(4):333-338.
66. Pachter H.L., Knudson M.M., Esrig B., Ross S., Hoyt D., Cogbill T. et al. Status of nonoperative management of blunt hepatic injuries in 1995: a multicenter experience with 404 patients. J Trauma 1996; 40(1):31-38.
67. Croce M.A., Fabian T.C., Menke P.G., Waddle-Smith L., Minard G., Kudsk K.A. et al. Nonoperative management of blunt hepatic trauma is the treatment of choice for hemodynamically stable patients. Results of a prospective trial. Ann Surg 1995; 221(6):744-753.
68. Fang J.F., Chen R.J., Wong Y.C., Lin B.C., Hsu Y.B., Kao J.L. et al. Classification and treatment of pooling of contrast material on computed tomographic scan of blunt hepatic trauma. J Trauma 2000; 49(6):1083-1088.
69. Parks R.W., Chrysos E., Diamond T. Management of liver trauma. Br J Surg 1999; 86(9):1121-1135.
70. Myers J.G., Dent D.L., Stewart R.M., Gray G.A., Smith D.S., Rhodes J.E. et al. Blunt splenic injuries: dedicated trauma surgeons can achieve a high rate of nonoperative success in patients of all ages. J Trauma 2000; 48(5):801-805.
71. Richardson J.D. Changes in the management of injuries to the liver and spleen. J Am Coll Surg 2005; 200(5):648-669.
72. Biffl W.L, Kaups K.L, Cothren C.C, Brasel K.J, Dicker R.A, Bullard M.K. et al. Management of patients with anterior abdominal stab wounds: a Western Trauma Association multicenter trial. J Trauma 2009; 66(5):1294-1301.

73. Fakhry S.M., Brownstein M., Watts D.D., Baker C.C., Oller D. Relatively short diagnostic delays (<8 hours) produce morbidity and mortality in blunt small bowel injury: an analysis of time to operative intervention in 198 patients from a multicenter experience. J Trauma 2000; 48(3):408-414.
74. Sasaki L.S., Allaben R.D., Golwala R., Mittal V.K. Primary repair of colon injuries: a prospective randomized study. J Trauma 1995; 39(5):895-901.
75. Herr M.W., Gagliano R.A. Historical perspective and current management of colonic and intraperitoneal rectal trauma. Curr Surg 2005; 62(2):187-192.
76. Subramanian A., Dente C.J., Feliciano D.V. The management of pancreatic trauma in the modern era. Surg Clin North Am 2007; 87(6):1515-32, x.
77. Teh S.H., Sheppard B.C., Mullins R.J., Schreiber M.A., Mayberry J.C. Diagnosis and management of blunt pancreatic ductal injury in the era of high-resolution computed axial tomography. Am J Surg 2007; 193(5):641-643.
78. Gillams A.R., Kurzawinski T., Lees W.R. Diagnosis of duct disruption and assessment of pancreatic leak with dynamic secretin-stimulated MR cholangiopancreatography. AJR Am J Roentgenol 2006; 186(2):499-506.
79. Harrell D.J., Vitale G.C., Larson G.M. Selective role for endoscopic retrograde cholangiopancreatography in abdominal trauma. Surg Endosc 1998; 12(5):400-404.
80. Jurkovich G.J., Carrico C.J. Pancreatic trauma. Surg Clin North Am 1990; 70(3):575-593.
81. Laraja R.D., Lobbato V.J., Cassaro S., Reddy S.S. Intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in penetrating trauma of the pancreas. J Trauma 1986; 26(12):1146-1147.
82. Knudson K., Raeburn C.D., McIntyre R.C., Jr., Shah R.J., Chen Y.K., Brown W.R. et al. Management of duodenal and pancreaticobiliary perforations associated with periampullary endoscopic procedures. Am J Surg 2008; 196(6):975-981.
83. Rickard M.J., Brohi K., Bautz P.C. Pancreatic and duodenal injuries: keep it simple. ANZ J Surg 2005; 75(7):581-586.
84. Houben C.H, Ade-Ajayi N., Patel S., Kane P., Karani J., Devlin J. et al. Traumatic pancreatic duct injury in children: minimally invasive approach to management. J Pediatr Surg 2007; 42(4):629-635.
85. Buck J.R., Sorensen V.J., Fath J.J., Horst H.M., Obeid F.N. Severe pancreatico-duodenal injuries: the effectiveness of pyloric exclusion with vagotomy. Am Surg 1992; 58(9):557-560.
86. Davis T.P., Feliciano D.V., Rozycki G.S., Bush J.B., Ingram W.L., Salomone J.P. et al. Results with abdominal vascular trauma in the modern era. Am Surg 2001; 67(6):565-570.
87. Asensio J.A., Chahwan S., Hanpeter D., Demetriades D., Forno W., Gambaro E. et al. Operative management and outcome of 302 abdominal vascular injuries. Am J Surg 2000; 180(6):528-533.
88. Yeh M.W., Horn J.K., Schecter W.P., Chuter T.A., Lane J.S. Endovascular repair of an actively hemorrhaging gunshot injury to the abdominal aorta. J Vasc Surg 2005; 42(5):1007-1009.
89. Lyden S.P., Srivastava S.D., Waldman D.L., Green R.M. Common iliac artery dissection after blunt trauma: case report of endovascular repair and literature review. J Trauma 2001; 50(2):339-342.
90. Castelli P., Caronno R., Piffaretti G., Tozzi M. Emergency endovascular repair for traumatic injury of the inferior vena cava. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28(6):906-908.
91. Burch J.M., Richardson R.J., Martin R.R., Mattox K.L. Penetrating iliac vascular injuries: recent experience with 233 consecutive patients. J Trauma 1990; 30(12):1450-1459.
92. Landreneau R.J., Lewis D.M., Snyder W.H. Complex iliac arterial trauma: autologous or prosthetic vascular repair? Surgery 1993; 114(1):9-12.
93. Yellin A.E., Chaffee C.B., Donovan A.J. Vascular isolation in treatment of juxtahepatic venous injuries. Arch Surg 1971; 102(6):566-573.
94. Aihara R., Blansfield J.S., Millham F.H., LaMorte W.W., Hirsch E.F. Fracture locations influence the likelihood of rectal and lower urinary tract injuries in patients sustaining pelvic fractures. J Trauma 2002; 52(2):205-208.
95. Bjurlin M.A., Fantus R.J., Mellett M.M., Goble S.M. Genitourinary injuries in pelvic fracture morbidity and mortality using the National Trauma Data Bank. J Trauma 2009; 67(5):1033-1039.
96. Routt M.L, Simonian P.T, Defalco A.J, Miller J., Clarke T. Internal fixation in pelvic fractures and primary repairs of associated genitourinary disruptions: a team approach. J Trauma 1996; 40(5):784-790.

97. Broghammer J.A., Fisher M.B., Santucci R.A. Conservative management of renal trauma: a review. Urology 2007; 70(4):623-629.
98. Best C.D., Petrone P., Buscarini M., Demiray S., Kuncir E., Kimbrell B. et al. Traumatic ureteral injuries: a single institution experience validating the American Association for the Surgery of Trauma-Organ Injury Scale grading scale. J Urol 2005; 173(4):1202-1205.
99. Hsieh C.H., Chen R.J., Fang J.F., Lin B.C., Hsu Y.P., Kao J.L. et al. Diagnosis and management of bladder injury by trauma surgeons. Am J Surg 2002; 184(2):143-147.
100. Basta A.M., Blackmore C.C., Wessells H. Predicting urethral injury from pelvic fracture patterns in male patients with blunt trauma. J Urol 2007; 177(2):571-575.
101. Deck A.J., Shaves S., Talner L., Porter J.R. Computerized tomography cystography for the diagnosis of traumatic bladder rupture. J Urol 2000; 164(1):43-46.

BCU IAȘI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL XIII

UROLOGIE

46. LITIAZA URINARĂ

George Mitroi

Definiţie

Prezenţa în arborele urinar (calice, bazinet, ureter, vezica urinară, uretră) a unor concreţiuni solide (calculi) ce au luat naştere din substanţele anorganice şi/sau organice excretate în urină.

Vom împărţi litiaza urinară în:

- litiaza reno-ureterală
- litiaza vezicală.

Clasificarea are scop didactic şi este necesară având în vedere diferenţele majore (etiopatogenie, manifestări clinice, complicaţii şi tratament) dintre cele două entităţi.

Litiaza reno-ureterală

Epidemiologie descriptivă

Prevalenţa litiazei reno-ureterale variază în funcţie de aria geografică; este de 5-8% la bărbaţi şi de 3-5% la femei în ţările Europei de Vest[1]. Incidenţa este de aproximativ 1,5% pe an[2]. Vârful incidenţei bolii se înregistrează la indivizi cu vârste cuprinse între 20-50 de ani. În general, litiaza urinară este mai frecventă la bărbaţi. În ultimele decade se constată o tendinţă la egalizarea termenilor raportului B/F[3].

Clasificare

* în funcţie de localizare:

- renali - caliceal superior, caliceal mijlociu, caliceal inferior, bazinetal (pielic)
- ureterali – ureteral superior/ureteral mijlociu/ureteral inferior

* în funcţie de etiologie:

- cauze non-infecţioase pentru calculii de oxalat de calciu, fosfat de calciu, acid uric
- cauze infecţioase pentru calculii de fosfat amoniaco-magnezian/urat de amoniu/carbonat apatit
- cauze genetice pentru calculii de cistină, xantină, 2,8-dihidroxiadenină)
- cauze medicamentoase

BCU "CAROL DAVILA" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

* în funcţie de aspectul radiologic (pe radiografia reno-vezicală):
- radioopaci: oxalat de calciu mono- şi dihidrat, fosfat de calciu
- slab radioopaci: fosfat amoniaco-magnezian, apatit, cistină
- radiotransparenţi: acid uric, urat de amoniu, xantina, 2,8-dihidroxiadenină, cei de cauze medicamentoase
* în funcţie de număr – unici/multipli
* în funcţie de absenţa/prezenţa obstrucţiei – neobstructivi/obstructivi (parţial/complet)
* după morfologie (pentru cei renali) – simpli/coraliformi (calculi care mulează bazinetul şi unul sau mai multe calice).

Etiopatogenie

a. *Teoriile litogenezei.* În condiţii normale urina este o soluţie apoasă suprasaturată metastabilă de cristaloizi şi alte substanţe organice şi anorganice. Urina este o soluţie ce nu se supune legilor fizice ale cristalizării şi conţine o cantitate de solvit superioară celei ce poate fi dizolvată în condiţii standard. În condiţii patologice (în litiaza urinară) există un factor declanşator care rupe echilibrul existent şi declanşează litogeneza. Acest factor este astăzi necunoscut şi doar prezumat. Există mai multe ipoteze legate de acest factor declanşator.

1. Rinichiul elimină unele substanţe organice - matricea organică - pe care se va produce precipitarea ulterioară a sărurilor; este *teoria matricei organice* susţinută de constatarea că toţi calculii - indiferent de compoziţie - au un element structural comun - matricea organică.

2. Echilibrul existent în condiţii normale între solvent şi solvit se poate rupe ducând la suprasaturare dacă;
- scade volumul solventului (prin scăderea diurezei)
- creşte cantitatea de solvit
- se produc concomitent ambele modificări de mai sus.

Este *teoria suprasaturării urinare.*

3. În urină se elimină:
- factori ce favorizează cristalizarea - calciu, acid uric, cistină etc.
- factori ce inhibă cristalizarea - Mg, K, Zn, citraţi, pirofosfaţi.

Ruperea echilibrului factori favorizanţi/factori inhibitori ai precipitării duce la litiază urinară. Este *teoria inhibitorilor cristalizării.*

4. Chiar la raporturi normale solvent/solvit şi factori favorizanţi/factori inhibitori ai precipitării, prezenţa unui element de nucleaţie (cristal, coagul sanguin) atrage precipitarea sărurilor (fenomen salting out). Este *teoria nucleului de precipitare.*

b. *Factorii favorizanţi* citaţi în legătură cu litiaza reno-ureterală sunt:
* vârsta: 30-50 de ani
* sexul masculin
* profesia: lucrul în căldură excesivă conducând la deshidratare
* mediul: căldura excesivă şi umiditatea scăzută
* alimentaţia
* factori genetici
* factori metabolici
* anomalii anatomice ale aparatului urinar
* infecţii urinare cronice (litiaza fosfato-amoniaco-magneziană).

c. *Recidiva litiazică*

Aproximativ 50% dintre pacienţii cu litiază urinară vor avea o singură recidivă[4] şi la doar 10% dintre pacienţi recidivele vor fi multiple şi frecvente[5]. Următoarele grupuri de pacienţi sunt considerate a avea un risc înalt de recidivă a bolii litiazice:

- *factori generali*:
- debutul precoce al litiazei (mai ales debutul înaintea vârstei de 20 ani)
- antecedentele heredo-colaterale
- calculii conţinând fosfat acid de calciu
- calculii conţinând acid uric şi uraţi
- litiaza de infecţie
- *boli asociate cu apariţia litiazei*:
- hiperparatirodism
- nefrocalcinoză
- boli gastro-intestinale (bypass jejuno-ileal, rezecţia intestinului, boala Crohn, sindrom de malabsorbţie, hiperoxaluria enterică după derivaţie urinară)
- sarcoidoza
- *litiază urinară cu determinism genetic:*
  - cistinuria (tip A, B, AB)
  - hiperoxaluria primară
  - acidoza tubulară renală tip I
  - xantinuria
  - sindromul Lesch-Nyhan
  - fibroza chistică
- *litiaza urinară determinată de medicamente*
- *anomalii anatomice asociate cu apariţia litiazei reno-ureterale:*
  - rinichiul spongios
  - sindromul de joncţiune pielo-ureterală
  - diverticulul caliceal, chistul caliceal
  - strictura ureterală
  - refluxul vezico-uretero-renal
  - rinichiul în potcoavă
  - ureterocelul[6, 7]

Circumstanţe de descoperire a litiazei urinare

a. *Descoperirea întâmplătoare* - posibilă - cu ocazia unui examen ecografic sau radiologic pentru o altă patologie la un pacient fără acuze urinare.

b. *Modalităţi clinice revelatoare:*

- *durerea* - manifestată ca nefralgie sau colică nefretică în funcţie de:
  - sediul obstrucţiei
  - modul de instalare a obstrucţiei
  - gradul obstrucţiei
- *hematuria* - tipic este macroscopică totală, dar poate fi şi microscopică. Cel mai adesea însoţeşte durerea. Se poate accentua la efort şi se poate remite (uneori doar parţial) la repaus;
- *infecţia urinară* - manifestată fie ca o infecţie a tractului urinar (ITU) joasă, fie ca o ITU înaltă (pielonefrita acută litiazică);

BUCUREŞTI MEDICAL UNIVERSITY LIBRARY

- *nefromegalia* - rinichiul palpabil (rinichiul mare obstructiv) secundar ureterohidronefrozei (determinată de obstrucție) coexistă cu durerea și adesea și cu alte semne și simptome.

Atenție! - nu trebuie uitate situațiile - mai rare, dar foarte grave - în care litiaza este revelată de:

- *instalarea unei anurii* - semnifică obstrucție completă pe rinichi unic congenital, funcțional sau chirurgical

- *semne și simptome de insuficiență renală cronică* - pacientul se prezintă la medic pentru inapetență, scădere ponderală, astenie fizică și psihică, alterarea stării generale, iar investigațiile stabilesc diagnosticul de insuficiență renală cronică și etiologia litiazică a acesteia.

Condiția clinică cea mai frecvent întâlnită este colica renală. Colica renală asociază:

- durere lombară unilaterală, paroxistică, brusc instalată, cu iradiere descendentă antero-inferioară, neinfluențată de poziție (fără poziție antalgică). Durerea traduce creșterea bruscă a presiunii din calea urinară în amonte de obstacolul litiazic stimulând baroreceptorii
- manifestări digestive: meteorism, greață, vărsătură, ileus dinamic
- fenomene neurologice: agitație psiho-motorie, anxietate (secundare durerii paroxistice)
- fenomene cardiovasculare: tahicardie, creșterea tensiunii arteriale.

Fiziopatologie

Consecințele prezenței calculilor în arborele urinar sunt reprezentate de:

- obstrucție
- ITU
- metaplazia uroteliului.

Magnitudinea acestor consecințe depinde de o multitudine de factori dintre care cei mai importanți sunt:

- starea aparatului urinar preexistentă apariției obstrucției
- gradul obstrucției, durata obstrucției și modul de instalare
- asocierea ITU.

a. *Obstrucția* determină: - simptomatologie - dominată de durere
- semne - rinichi mare obstructiv
- modificări morfologice - dilatație supraiacentă
- modificări funcționale - până la rinichi afuncțional.

În momentul instalării obstrucției căii sale excretorii, rinichiul nu își încetează activitatea; ea continuă dar pe o cale alterată. Urina care ajunge în bazinet (aici există hiperpresiune) se extravazează (generând peripielită, periuretrită, perinefrită) sau ia calea refluxurilor (pielotubular, pielovenos sau pielolimfatic).

b. *ITU*

ITU și litiaza urinară interferă la multiple niveluri:

- ITU este cauză de litiază (vezi caracterul puternic litogen al *Proteus*-ului, dar și al altor germeni ureazo-pozitivi)
- litiaza este cauză de ITU prin obstrucție și stază

BCU CENTRAL UNIVERSITAR LIBRARY

• tratamentul celor două condiţii patologice nu poate fi eficient decât dacă se adresează amândurora (este iluzorie vindecarea stabilă a unei ITU fără ablaţia litiazei)

• coexistenţa ITU - litiază poate pune în discuţie în unele cazuri - pielonefrite acute litiazice - chiar prognosticul vital, iar în alte cazuri evoluţia se poate face spre distrucţie renală completă (pionefroza litiazică).

c. *Metaplazia mucoasei uroteliale* aflată în contact prelungit cu calculul este o leziune ce poate evolua spre cancer. Dacă această evoluţie chiar se produce, din punct de vedere anatomo-patologic vom găsi un carcinom scuamos.

Diagnosticul litiazei reno-ureterale

Urmăreşte:

- aprecierea prognosticului pacientului. În acest scop sunt importante monitorizarea diurezei, a temperaturii, a probelor de funcţie renală şi examenul bacteriologic al urinei
- stabilirea sediului calculului, dimensiunilor acestuia, caracteristicilor radiologice
- aprecierea statusului aparatului urinar
- evaluarea statusului biologic al pacientului
- identificarea factorilor etiopatogenici implicaţi în litogeneză.

Pentru pacienţii „cu risc" (oligurie/anurie, febrili, cu retenţie azotată, cu semne de sepsis, cu simptomatologie rebelă la tratament), etapele protocolului diagnostic se pot amâna şi se vor aplica măsuri terapeutice de urgenţă având scopul de a drena urina din amonte de obstacol (nefrostomie percutanată, montare de stent ureteral autostatic JJ).

Protocolul de diagnostic include:

- anamneza
- examenul clinic (urologic şi general)
- investigaţii imagistice
- investigaţii de laborator: biochimie sanguină/examene ale urinii/analiza chimică a calculului (eliminat sau extras).

Anamneza urmăreşte, în afara precizării datelor legate de episodul actual (momentul debutului, circumstanţe de debut, timp scurs de la debutul simptomatologiei), identificarea unor informaţii semnificative legate de factorii favorizanţi ai litiazei (vezi Etiopatogenie – factorii favorizanţi) şi de starea generală de sănătate a pacientului (antecedente personale patologice – eventual chia de litiază reno-ureterală, tratamente în curs, intervenţii chirurgicale).

Investigaţii imagistice

1. Radiografia reno-vezicală

Permite aprecierea grosieră a cadrului osos, a poziţiei, dimensiunilor şi contururilor renale; evidenţiază calculii radioopaci; trebuie completată cu un film în incidenţă laterală (mai ales pentru acele imagini situate pe aria de proiecţie a rinichiului drept). Sensibilitatea radiografiei reno-vezicale în litiaza reno-ureterală este de 44-77%, iar specificitatea este de 80-87%[8].

2. Ecografia reno-vezicală

Rapidă, ieftină, neinvazivă, repetabilă - furnizează excelente *informaţii morfologice*. Decelează atât calculii radioopaci cât şi pe cei radiotransparenţi - imagine hiperecogenă care lasă con de umbră posterior. Identifică calculii caliceali, bazinetali,

cei aflaţi în ureterul lombar superior şi la joncţiunea uretero-vezicală. Pentru calculii mai mari de 5 mm, sensibilitatea examenului ecografic este de 96%[9]. Apreciază (morfologic) răsunetul prezenţei calculului asupra aparatului urinar.

3. Urografia intravenoasă (UIV) – „regina explorărilor urologice" - furnizează informaţii morfologice, dar şi funcţionale. Permite şi decelarea calculilor radiotransparenţi care pe filmele efectuate după injectare apar ca lacune (defecte de umplere cu substanţa de contrast).

Nu se efectuează în colica renală. Colica este traducerea subiectivă a hiperpresiunii brusc instalate în calea urinară din amonte de obstacol. Hiperpresiunea conduce la anularea presiunii efective de filtrare conducând la rinichi afuncţional (mut urografic) în pofida faptului că el poate avea rezerve funcţionale (bagaj nefronal) excelente. Este necesar management conservator al colicii, iar după calmarea simptomatologiei va fi indicată examinarea.

4. Tomografia computerizată cu/fără substanţă de contrast

Este explorarea imagistică de ales în colica renală dacă:

- există elemente de gravitate (febră, reducerea diurezei)
- pacientul are rinichi unic
- durerea nu se remite sub tratament şi nu se poate aştepta efectuarea UIV.

Examenul CT este util şi pentru:

• calculi coraliformi pentru că permite reconstrucţia spaţială a acestora
• pacienţi obezi la care explorarea radiologică clasică este - ca şi cea ecografică - îngreunată de grosimea peretelui abdominal.

Tomografia computerizată poate determina densitatea calculului, structura internă a acestuia şi distanţa de la tegument la calcul – toate acestea sunt aspecte importante în alegerea metodei de tratament[10-12].

5. Ureteropielografia retrogradă (UPR) sau pielografie anterogradă

UPR se efectuează cu sondă Chevassu introdusă 2-3 cm în ureter; pe sondă se injectează substanţa de contrast diluată 1:1 cu ser fiziologic. Ideal, se efectuează pe masa de fluoroscopie, se injectează volume mici şi se controlează fluoroscopic opacifierea obţinută. Într-un astfel de caz, este parte din procedura de drenaj intern/extern al căii urinare.

În lipsa mesei de fluoroscopie, se introduc lent 15-25 ml substanţă de contrast după care se realizează expunerea radiologică clasică. Indicaţia este reprezentată de rinichiul mut urografic.

6. Explorarea izotopică

Nu furnizează imagini corticale cu rezoluţie suficient de bună pentru a permite aprecierea morfologiei tractului urinar, dar poate fi foarte utilă în unele circum-stanţe particulare:

- pacient cu litiază renală bilaterală, cu indicaţie chirurgicală bilateral, cu indice parenchimatos redus bilateral, cu insuficienţă renală cronică (urografia nu poate fi efectuată) - apreciază care este rinichiul cu cel mai bun bagaj nefronal şi orientează intervenţia chirurgicală
- pacient cu antecedente chirurgicale urologice pentru litiază - UIV arată dilataţii. Renoscintigrama permite diferenţierea sistemului colector aflat în obstrucţie de cel cu dilataţii restante.

Biochimia sanguină

- uree serică, creatinină plasmatică, acid uric seric, ionogramă serică, rezervă alcalină, calcemie, fosfatemie, hemogramă (important numărul de leucocite), teste de coagulare.

Examene de laborator din urină

- examen sumar de urină
- urocultură cu antibiogramă
- calciurie, fosfaturie, uricozurie, oxalurie, uree urinară[13-16].

Analiza compoziţiei calculului prin spectrofotometrie sau difracţie cu raze X[17]. Analiza chimică a compoziţiei calculului este lipsită de fiabilitate[14].

Tratamentul litiazei reno-ureterale

Supravegherea calculilor renali

Conform Ghidului de diagnostic şi tratament al Asociaţiei Europene de Urologie, este încă în dezbatere dacă calculii caliceali asimptomatici care rămân stabili mai mult de 6 luni necesită tratament sau trebuie doar urmăriţi prin examen echografic periodic (la fiecare 6 luni). Aceasta este singura categorie de calculi renali care nu impun tratament decât dacă în cursul supravegherii se constată creşterea în dimensiuni, apariţia obstrucţiei, infecţie de tract urinar sau durere (acută sau cronică).

Supravegherea pacienţilor cu calculi ureterali

În litiaza ureterală, supravegherea pacientului este o opţiune dacă calculul nou diagnosticat are <10 mm şi dacă nu există indicaţii de îndepărtare activă a calculului. Indicaţiile de îndepărtare activă sunt:

- calculi cu probabilitate mică de eliminare spontană
- durere persistentă în ciuda tratamentului corect
- obstrucţie persistentă
- insuficienţă renală, obstrucţie bilaterală, rinichi unic.

Durata supravegherii nu trebuie să depăşească 30 de zile. După acest interval se apreciază că probabilitatea de eliminare spontană este mică şi, prin urmare, calculul are indicaţie de îndepărtare activă.

Tratamentul colicii renale

Obiectivele tratamentului medical în colica renală sunt dificil de prezentat de o manieră didactică. Ele pot fi însă intuite dacă păstrăm în minte lanţul etiopatogenic care stă la originea colicii: migrare calcul → obstrucţie ureterală → creşterea presiunii din arborele urinar în amonte de obstacol. Obiectivele tratamentului medical sunt:

- combaterea durerii (inclusiv reducerea frecvenţei episoadelor colicative)
- crearea condiţiilor locale optime pentru pasajul calculului.

Tratamentul asociază:

- antiinflamator nesteroidian (AINS)
- antispastic
- antialgic
- alfa-blocant[18, 19].

Pacienţii la care se optează pentru tratament medical sunt cei la care se reuşeşte controlul eficient al durerii, au rezervă funcţională renală normală şi nu au nici un fel

de date care să sugereze sepsisul. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a urmări poziţia calculului şi pentru a aprecia gradul de hidronefroză.

Tratamentul chemolitic

Tratamentul chemolitic poate fi administrat pe cale orală sau prin irigaţie percutanată şi poate fi folosit pentru calculi renali sau pentru fragmente de calculi restante după ESWL sau NLP. Chemoliza este posibilă doar pentru anumite tipuri de calculi astfel încât cunoaşterea compoziţiei calculului înaintea începerii tratamentului este obligatorie. Singurii calculi care beneficiază de tratament chemolitic percutanat sunt cei constituiţi din acid uric, cistină, brushit şi struvit. Singurii calculi care beneficiază de tratament chemolitic *per os* sunt cei de acid uric (la aceşti pacienţi se urmăreşte alcalinizarea urinei)[20, 21].

ESWL (extracorporeal shock wave lithotripsy - ESWL)

Calculii sunt aşezaţi în focarul în care converg undele de şoc produse de un generator şi vor fi fragmentaţi ca rezultat al acţiunii undelor de şoc. Sunt deci necesare:

- generatorul de unde de şoc
- sistemul de cuplare - transmite undele de şoc de la generator în interiorul corpului uman
- sistemul de localizare (ecografic/fluoroscopic/ambele) a calculului pentru a-l putea plasa în focar.

Pentru a se putea practica ESWL trebuie îndeplinite două *condiţii esenţiale:*

- calea urinară în aval de calcul să fie liberă
- rinichiul să fie funcţional - el trebuie să producă urină care va servi ca vehicul pentru fragmentele rezultate şi care trebuie eliminate.

Indicaţiile ESWL:

- calcul caliceal
- calcul pielic cu diametrul mai mic de 3 cm
- calcul ureteral lombar
- calcul ureteral iliac - va fi fragmentat după ce endoscopic va fi mobilizat spre ureterul lombar sau chiar în bazinet (push-back)
- calcul renal restant după chirurgie deschisă sau NLP (exemplu: pacientul a avut *calcul* coraliform voluminos pentru care s-a practicat NLP, iar unele fragmente caliceale nu au fost accesibile la NLP).

Contraindicaţiile ESWL:

- sarcina – datorită potenţialului efect asupra fătului
- coagulopatii - dacă acestea nu pot fi corectate
- infecţii de tract urinar necontrolate
- malformaţii ale scheletului sau obezitate severă care împiedică plasarea calculului în focar
- anevrism arterial în vecinătatea calculului
- obstrucţie anatomică distal de calcul.

Complicaţii: se corelează cu încărcătura litiazică şi sunt reprezentate de:

- hematom intraparenchimatos/perirenal
- hematurie - este regula după ESWL
- colica - însoţeşte eliminarea fragmentelor

- împietruirea ureterului (stein-strasse)
- pancreatita - complicaţie foarte rară.

Asocierea ESWL - debut hipertensiune a fost discutată, dar nu a fost confirmată.

Rinichiul unic nu reprezintă o contraindicaţie pentru ESWL, dar în astfel de cazuri este obligatorie plasarea unui cateter JJ pentru a asigura un drenaj adecvat. Cateterul nu asigură şi nu favorizează eliminarea fragmentelor, dar asigură drenajul protejând pacientul de o eventuală împietruire a ureterului cu consecinţele sale dezastruoase (cu atât mai grave pe un rinichi unic).

Tehnici endourologice: NLP şi URS

Nefrolitotomia percutanată (NLP)

Este o metodă de explorare şi/sau tratament instrumental realizată prin abord anterograd al rinichiului. Acest abord înseamnă crearea unui traiect suficient de larg pentru a permite pasajul instrumentelor, traiect care face legătura între sistemul colector renal şi exteriorul corpului pacientului (regiunea lombară).

Primul pas este reprezentat de alegerea traiectului puncţiei astfel încât sângerarea să fie minimă, iar traiectul cât mai direct pe calcul. Prima manevră este puncţionarea sistemului colector renal (sub control ecografic sau fluoroscopic). Urmează dilatarea traseului de puncţie şi plasarea unui fir de ghidaj (sub control fluoroscopic). Restul manevrelor intrarenale - extragerea calculilor dacă sunt mai mici decât diametrul tecii nefroscopului sau extragerea fragmentelor care rezultă din litotriţia electrohidraulică, mecanică sau ultrasonică - se realizează sub control endoscopic.

Totul se desfăşoară în aceleaşi condiţii de asepsie ca pentru chirurgia deschisă.

Anestezia se alege în funcţie de amploarea şi durata procedurii - de la anestezia locală (plasarea anterogradă a unui stent sau extragerea directă a unui calcul mic) până la anestezia generală (pentru proceduri laborioase).

Indicaţiile NLP:

- calcul secundar obstrucţiei - nu se poate practica ESWL pentru că nu îndeplineşte una dintre cele două condiţii esenţiale - calea urinară în aval să fie liberă
- calcul voluminos - calcul renal cu diametrul peste 3 cm
- alţi calculi pentru care nu se poate practica ESWL - nu pot fi poziţionaţi în focar/anomalii de tract urinar/anomalii scheletale/rinichi transplantat.

Contraindicaţiile NLP: - coagulopatii necorectabile.

Ureteroscopia retrogradă (URS)

Este o metodă de diagnostic şi tratament al litiazei reno-ureterale. Necesită anestezie loco-regională (rahidiană) sau generală. Reclamă aceleaşi condiţii de asepsie ca orice intervenţie chirurgicală. Ureteroscopul – rigid, semirigid sau flexibil – se introduce prin uretră, vezică şi orificiul ureteral până în zona în care se află calculul. Calculul poate fi fragmentat *in situ* (şi fragmentele extrase) sau poate fi mobilizat retrograd *(push-back)* urmând a fi rezolvat printr-o altă metodă (ESWL).

Indicaţii:

- calculii ureterali pelvini şi iliaci
- calculii ureterali lombari – aceştia pot fi trataţi şi prin ESWL
- calculii renali caliceali inferiori – este necesar ureteroscop flexibil şi sursă de energie LASER pentru fragmentare.

Chirurgia laparoscopică şi chirurgia deschisă au indicaţii restrânse şi mai sunt azi utilizate în rezolvarea a numai 1% până la 5% din totalul cazurilor de litiază reno-ureterală:

- eşecurile procedurilor prezentate anterior
- calculi secundari unor anomalii anatomice - chirurgia deschisă permite şi corectarea acestei anomalii care, restantă, ar fi cauză de recidivă
- calculi ureterali complicaţi cu infecţii urinare severe
- obstrucţie pe rinichi unic ducând la anurie etc.[22-26].

Litiaza vezicală

Primitivă

Este relativ rară şi poate surveni la copii. Apare în zone endemice (China, Indonezia, India), iar calculii sunt formaţi din urat acid de amoniu. În etiopatogenie au fost incriminaţi:

- dieta săracă în proteine
- sindroamele diareice
- deshidratările de diverse cauze.

Secundară

Apare consecutiv unor afecţiuni care generează staza urinei vezicale şi infecţie urinară joasă. Condiţiile patologice cel mai frecvent întâlnite în asociere cu litiaza vezicală sunt:

- tumorile prostatice
- stricturile de uretră
- disfuncţiile neurogene ale vezicii urinare.

Din această prezentare a cauzelor se subînţelege că afecţiunea este mai frecventă la bărbat.

Litiaza vezicală este o litiază cu etiopatogenie locală (litiază de organ). Rareori poate fi vorba de calculi ureterali (eliminaţi din calea urinară superioară) care nu pot fi eliminaţi prin uretră şi cresc în vezica urinară. Alteori - cel mai adesea la femeia cu antecedente chirurgicale ginecologice - precipitarea sărurilor din urină se face pe un corp străin intravezical (compresă, fir de material neresorbabil).

Clinică

- durere hipogastrică
- hematurie - declanşată sau exacerbată de efort
- polakiurie
- disurie, micţiune întreruptă sau chiar retenţie completă de urină
- emisia de urină tulbure (piurie)

Explorări paraclinice

- radiografie renovezicală – imagine radioopacă pe aria de proiecţie a vezicii urinare
- urografia intravenoasă – opţional
- ecografie reno-vezicală – imagine hiperecogenă cu con de umbră posterior
- uretrocistoscopie – permite vizualizarea calculului.

BCU "CAROL DAVILA" UNIVERSITY LIBRARY

Tratament

1. Endoscopic

Litotriţie folosind energie mecanică, ultrasonică, electrohidraulică sau laser urmată de extragerea fragmentelor pe teaca endoscopului.

Litotriţia trebuie obligatoriu completată cu tratamentul endoscopic al afecţiunii care a condus la litogeneză: - rezecţia endoscopică a unui adenom de prostată;

- deblocarea cervico-prostatică într-un adenocarcinom prostatic.

În litiaza vezicală secundară unei stricturi de uretră, ordinea se inversează - mai întâi se tratează strictura şi abia apoi se practică litotriţia (succesul uretrotomiei condiţionează introducerea endoscopului în vezică pentru a efectua litotriţia).

2. Chirurgical deschis

Indicat în: - stricturi de uretră la care uretrotomia eşuează

- calculi mari, multipli
- calculi duri care nu pot fi fragmentaţi endoscopic
- calcul asociat unui adenom de prostată care - prin dimensiuni - are indicaţie de chirurgie deschisă.

Şi aici este valabilă afirmaţia că extragerea calculului trebuie completată cu tratamentul bolii care a generat obstrucţie şi stază.

Bibliografie

1. Trinchieri A. – Epidemiology of urolithiasis: an update Clin Cases Miner Bone Metab. 2008 May-Aug; 5(2): 101–106.
2. Hesse A., Brändle E., Wilbert D., Köhrmann K.U., Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. Eur Urol. 2003;44:709–13.
3. Lieske J.C., Peña de la Vega L.S., Slezak J.M., Bergstralh E.J., Leibson C.L., Ho K.L., Gettman M.T. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. Kidney Int. 2006;69:760–764.
4. Strohmaier W.L. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? Eur Urol 2000 March;37(3):339-44.
5. Buchholz N., El-Husseiny T., Moraitis K. et al. Long-term follow-up of recurrent stone-formers: who, how long and how often? BJU Int 2010 Jan;105(1):1-2.
6. Keoghane S., Walmsley B., Hodgson D. The natural history of untreated renal tract calculi. BJU Int 2010 Jun;105(12):1627-9.
7. Straub M., Strohmaier W.L., Berg W., et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol 2005 Nov;23(5):309-23.
8. Heidenreich A., Desgrandschamps F., Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. Eur Urol 2002 Apr;41(4):351-62.
9. Varma G., Nair N., Salim A., et al. Investigations for recognizing urinary stone. Urol Res 2009 Dec;37(6):349-52.
10. El-Nahas A.R., El-Assmy A.M., Mansour O. et al. A prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. Eur Urol 2007 Jun;51(6):1688-93; discussion 93-4.
11. Patel T., Kozakowski K., Hruby G. et al. Skin to stone distance is an independent predictor of stone-free status following shockwave lithotripsy. J Endourol 2009 Sep;23(9):1383-5.
12. Kim S.C., Burns E.K., Lingeman J.E. et al. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. Urol Res 2007 Dec;35(6):319-24.

13. S-3 Guideline AWMF-Register-Nr. 043/044 Urinary Tract Infections. Epidemiology, diagnostics, therapy and management of uncomplicated bacterial community acquired urinary tract infections in adults.
14. Hesse A.T., Tiselius H-G,. Siener R. et al. (Eds). *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence*. 3rd edn. Basel, S.Karger AG; 2009. ISBN 978-3-8055-9149-2.
15. Pearle M.S., Asplin J.R., Coe F.L., et al (Committee 3). Medical management of urolithiasis. In: 2nd International consultation on Stone Disease. Denstedt J, Khoury S. eds. pp. 57-84. Health Publications 2008, ISBN 0-9546956-7-4.
16. Straub M., Strohmaier W.L., Berg W. et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol 2005 Nov;23(5):309-23.
17. Asper R. Stone analysis. Urol Res 1990;18 Suppl 1:S9-12.
18. Porpiglia F., Ghignone G., Fiori C. et al. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. J Urol 2004 Aug;172(2):568-71.
19. Ye Z., Yang H., Li H. et al. A multicentre, prospective, randomized trial: comparative efficacy of tamsulosin and nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteric stones with renal colic. BJU Int 2011 Jul;108(2):276-9.
20. Tung K.H., Tan E.C., Foo K.T. Chemolysis of uric acid stones. Ann Acad Med Singapore 1984 Oct;13(4):620-4.
21. Moran M.E., Abrahams H.M., Burday D.E. et al. Utility of oral dissolution therapy in the management of referred patients with secondarily treated uric acid stones. Urology 2002 Feb;59(2):206-10.
22. Assimos D.G., Boyce W.H., Harrison L.H. et al. The role of open stone surgery since extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1989 Aug;142(2 Pt 1):263-7.
23. Segura J.W. Current surgical approaches to nephrolithiasis. Endocrinol Metab Clin North Am 1990 Dec;19(4):919-35.
24. Honeck P., Wendt-Nordahl G., Krombach P. et al. Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center. J Endourol 2009 Jul;23(7):1209-12.
25. Bichler K.H., Lahme S., Strohmaier W.L. Indications for open stone removal of urinary calculi. Urol Int 1997;59(2):102-8.
26. Paik M.L., Resnick M.I. Is there a role for open stone surgery? Urol Clin North Am, 2000 May;27(2):323- 31.

BCU IAȘI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CAPITOLUL XIV

ORTOPEDIE

47. FRACTURILE OASELOR LUNGI - GENERALITĂȚI

Tudor Sorin Pop, Ancuța Zazgyva

Definiție. Date epidemiologice

Fractura este definită ca o soluție de continuitate la nivelul osului produsă în urma unui traumatism violent. Uneori, fractura poate apărea după un traumatism de intensitate mică, dar care acționează asupra unui os fragilizat datorită unor afecțiuni preexistente (osteoporoză, tumori osoase, osteite etc.)[1].

În funcție de calitatea osului și severitatea traumatismului, tipul lezional poate oscila de la o fractură incompletă (întreruperea unei corticale) la una completă (întreruperea ambelor corticale), cu sau fără deplasarea fragmentelor, cu două sau mai multe fragmente osoase[2].

Traumatismele cauzează peste 140.000 de decese anual în Statele Unite, reprezentând principala cauză de deces sub vârsta de 35 de ani[3]. Incidența globală a fracturilor este 11,13‰/an. Datele epidemiologice au evidențiat o distribuție bimodală a fracturilor la bărbați și unimodală la femei: astfel, la grupa de vârstă sub 20 de ani, incidența fracturilor la bărbați este peste 25‰/an și la femei sub 6‰/an, crescând mai apoi la 66‰/an la bărbații peste 70 de ani și 80‰/an la femeile de aceeași vârstă. Incidența cea mai scăzută a fracturilor la bărbați apare la grupa de vârstă între 50-60 de ani, iar la femei între 30-40 de ani[4].

Etiopatogenie

Fracturile se produc datorită acțiunii asupra osului a unor forțe exterioare ce depășesc limitele de rezistență ale acestuia. Majoritatea apar în urma unor traumatisme de intensitate crescută, dar pot fi cauzate și de un stres repetitiv sau de o fragilitate anormală a osului[5]. Producerea unei fracturi este legată de existența unor factori extrinseci și intrinseci[6].

Factorii extrinseci

Factorii extrinseci se referă la mărimea, durata și direcția de acțiune a forței cauzatoare, în asociere cu unele condiții favorizante[7].

BCU "VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY LIBRARY

Vârsta la care fracturile apar cel mai frecvent este între 20-40 de ani, persoanele fiind în general mai active şi expuse traumatismelor prin accidente de muncă, sportive etc. A doua categorie ca frecvenţă este cea a persoanelor vârstnice, fracturile fiind datorate osteoporozei care diminuează rezistenţa osoasă. La copii oasele prezintă o elasticitate crescută şi fracturile sunt mai rar întâlnite, deşi aceştia sunt frecvent supuşi traumatismelor specifice vârstei.

Sexul masculin este afectat preponderent, incidenţa fiind crescută la tineri şi după vârsta de 70 de ani[4].

O serie de *regiuni anatomice* sunt mai expuse, de exemplu diafiza tibială în cursul accidentelor de circulaţie (pietoni, motocicliști); epifiza distală a radiusului şi extremitatea proximală a femurului reprezintă localizări frecvente ale fracturilor la vârstnici.

Factorii intrinseci

Factorii intrinseci sunt reprezentaţi de capacitatea de absorbţie a energiei, mărimea, geometria şi caracteristicile materiale ale osului[7].

Capacitatea de absorbţie a energiei. O anumită parte a forţei traumatice poate fi absorbită de ţesuturile moi (în special de musculatura aflată în contracţie), având un efect de protecţie asupra osului.

Mărimea şi geometria osului. În cazul oaselor de dimensiuni mari, forţele se distribuie pe o suprafaţă crescută, prin urmare acestea sunt mai rezistente la fractură decât cele cu aceeaşi formă, dar de dimensiuni reduse. De asemenea, în condiţiile în care două oase au corticale egale ca grosime, cel cu diametrul mai mare va fi mai rezistent. Calitatea şi caracteristicile geometrice pot fi afectate de vârstă şi unele condiţii patologice (osteoporoză, osteită, diabet zaharat, boală Paget, artrită reumatoidă, sindrom Cushing, tumori etc.)[7].

Rigiditatea şi elasticitatea. Osul prezintă o anumită rigiditate şi limită de deformare elastică, care este mai mare la copii în comparaţie cu adulţii. Atunci când limita de deformare elastică este depăşită, apare o deformare plastică (ireversibilă), reprezentând maximul de solicitare pe care osul îl poate suporta înainte de a se fractura.

Densitatea. Rezistenţa osului este direct proporţională cu densitatea sa (cantitatea de masă pe unitatea de volum). Fracturile se pot produce pe un os normal cu densitate mare sau pe un os patologic cu densitate scăzută (osteomalacie, osteoporoză, tumori, infecţii osoase etc.). Când densitatea osului scade, fracturile pot fi produse de forţe de intensitate redusă.

Rezistenţa la oboseală sau stres. Supus unor cicluri repetate de încărcare, la un moment dat osul se va rupe, chiar dacă mărimea fiecărui ciclu este mult sub limita de rezistenţă a osului. Printr-un efect cumulativ, încărcările repetate vor depăşi în final rezistenţa acestuia.

Mecanism de producere

Fracturile prin *mecanism direct* se produc la nivelul unde acţionează forţa traumatică reprezentată de compresie, strivire sau şoc violent[2]. De cele mai multe ori, apar leziuni ale părţilor moi, cu posibila deschidere a focarului de fractură. Tipul fracturii

şi gradul de afectare a ţesuturilor moi depind de mărimea zonei de impact, intensitatea şi durata de acţiune a forţei traumatice[7]. Forţele ce produc inflexiunea osului determină apariţia unor fracturi transversale, cu sau fără fragment intermediar, iar forţele de strivire produc fracturi cominutive cu leziuni extinse de părţi moi. În această categorie sunt incluse şi fracturile deschise prin accidente rutiere şi fracturile prin arme de foc[8].

Fracturile prin *mecanism indirect* sunt cele mai frecvente. Forţa traumatică produce deformarea osului, cu apariţia unei fracturi la distanţă de locul de acţiune al acesteia, ceea ce explică faptul că leziunile părţilor moi sunt mai reduse la nivelul focarului de fractură[2]. Traumatismul acţionează prin unul din următoarele mecanisme:

- *flexie*, forţa fiind aplicată la una dintre extremităţile osului, cu exagerarea sau redresarea curburii fiziologice; fractura apare în zona de maximă curbură şi are un traiect oblic, uneori cu un al treilea fragment;
- *tracţiune*, cu smulgerea unui fragment osos la punctele de inserţie tendinoasă sau ligamentară (smulgerea spinei iliace de inserţia muşchiului drept anterior);
- *compresie* în axul longitudinal, ceea ce duce la fracturi cu traiect oblic ale extremităţilor oaselor lungi (fracturi de pilon tibial) sau cominutive ale oaselor scurte (fracturi de calcaneu);
- *torsiune* în axul longitudinal, o extremitate a osului fiind fixată; se produc fracturi spiroide ale diafizei, care se pot transforma în fracturi cominutive prin apariţia unui al treilea fragment (fracturile spiroide ale tibiei).

Mecanismul mixt constă în combinarea unui mecanism de acţiune direct cu unul indirect. Acesta conduce la apariţia a diferite traiecte de fractură sau, prin deplasarea fragmentelor osoase, poate complica o fractură deja existentă. De exemplu, la o fractură de rotulă produsă prin cădere pe genunchi (mecanism direct) apare deplasarea secundară a fragmentelor prin contracţia violentă a cvadricepsului (mecanism indirect).

Fracturile de *stres* apar în cazul unui os normal supus unor suprasolicitări repetate. Sunt frecvente la persoanele care urmează programe de exerciţii fizice intense şi interesează, în special, colul metatarsianului II sau III[5]. Deşi mărimea forţei de încărcare nu depăşeşte limita de rezistenţă a osului, apar deformări minime ce iniţiază procesul de remodelare osoasă, cu resorbţie şi formare de ţesut osos nou. Expunerea repetată la stres conduce la o resorbţie accelerată, ceea ce fragilizează zona şi predispune la fracturi. O situaţie similară apare şi la pacienţii cu afecţiuni inflamatorii cronice tratate cu corticosteroizi.

Fracturile pe *os patologic* pot fi produse de forţe de intensitate normală, în condiţiile în care structura osului este fragilizată de anumite afecţiuni metabolice (osteoporoză, osteogeneză imperfectă, boala Paget etc.) sau leziuni osteolitice (chisturi osoase, infecţii, metastaze etc.). Localizarea cea mai frecventă este regiunea subtrohanteriană a femurului.

Clasificare. Anatomie patologică

Clasificarea descriptivă a fracturilor ia în considerare o serie de factori anatomopatologici şi este aplicabilă oricărei regiuni anatomice (tabelul 47.1).

Tabelul 47.1. Clasificarea descriptivă a fracturilor

Factori anatomopatologici	Tip de fractură
Traiectul de fractură	Fracturi incomplete: fisuri; în „lemn verde"; cu deformare; Fracturi complete: transversale, oblice, spiroide, cominutive, etajate, impactate;
Stabilitatea focarului de fractură	Fracturi stabile Fracturi instabile
Structura osului afectat	Fracturi pe os sănătos Fracturi pe os patologic Fracturi de *stres*
Deplasarea fragmentelor	Fracturi fără deplasare Fracturi cu deplasare: translaţie, unghiulare, suprapunere/distanţare, rotaţie, complexă
Integritatea învelişului cutanat	Fracturi închise Fracturi deschise

Leziunile osoase

Fracturile incomplete se prezintă sub următoarele forme:

- *unicorticale*, frecvente la copii, unde datorită elasticităţii osului şi grosimii periostului, se produce o fractură care interesează numai corticala dinspre convexitatea osului (fracturi „în lemn verde"); la adulţi apar ca *fisuri*;
- *cu deformarea* osului în grosime este caracteristică metafizei distale radiale la copii; un mecanism de compresie va produce o dislocare trabeculară, cu o uşoară îngroşare fuziformă sau inelară vizibilă radiologic.

În *fracturile complete* sunt întrerupte ambele corticale osoase, cu apariţia a două sau mai multe fragmente osoase. Aspectul radiologic al traiectului de fractură permite aprecierea stabilităţii fragmentelor osoase după reducere[9]. După traiect există fracturi:

- *transversale*, cu înclinaţie <30° a traiectului de fractură; apar de obicei printr-un mecanism direct de energie mică sau unul indirect de flexie;
- *oblice*, cu înclinaţie ≥30°, se produc printr-un mecanism de flexie;
- *spiroide*, sunt determinate de forţe de torsiune şi flexie;
- *cominutive*, cu trei sau mai multe fragmente osoase; sunt produse de traumatisme de energie mare şi se asociază cu leziuni extinse ale părţilor moi;
- *etajate*, două focare de fractură sunt separate de un fragment intermediar.

În fracturile metafizare fără cominuţie se poate produce telescoparea fragmentului diafizar în cel metafizar, cu apariţia unei fracturi *impactate* sau *angrenate*; fragmentele se pot dezangrena sub acţiunea forţelor musculare.

Fracturile stabile nu prezintă riscul unei deplasări secundare a fragmentelor după reducere şi imobilizare (atelă, aparat gipsat). În această categorie sunt cuprinse fracturile incomplete, unele fracturi cu traiect transversal (stabilizate prin forţa musculară ce determină o compresie în focar) şi fracturile angrenate. *Fracturile instabile* sunt asociate unui risc crescut de deplasare secundară după reducere şi imobilizare, pentru stabilizare fiind necesară utilizarea unor manevre suplimentare ortopedice sau chirurgicale. Acestea sunt reprezentate de fracturile oblice, spiroide, cominutive şi etajate.

Fracturile pe *os sănătos* se produc în urma unor traumatisme de intensitate crescută, în condiţiile unei structuri osoase normale, pe când cele pe *os patologic* apar după traumatisme minore pe o structură osoasă fragilizată de procese patologice. Fracturile de *stres* se datorează unor suprasolicitări ciclice.

Deplasarea fragmentelor este variabilă, uneori minoră, alteori complexă şi se produce sub influenţa agentului traumatic, fiind completată de acţiunea grupelor musculare sau a forţei gravitaţionale[5]. Această deplasare se poate face prin:

- *translaţie*, când unul dintre fragmente este deplasat anterior, posterior, medial sau lateral faţă de celălalt, cu pierderea contactului dintre suprafeţele fracturare;
- *ascensiunea* unui fragment faţă de celălalt, cu încălecarea lor sau *distanţarea* fragmentelor datorită interpoziţiei de părţi moi;
- *unghiularea* fragmentelor;
- *rotaţia* unuia sau a ambelor fragmente în axul longitudinal, cu apariţia unui decalaj;
- *complexă*, prin însumarea unor deplasări singulare (ascensiune, unghiulare şi decalaj).

Există numeroase clasificări orientate asupra leziunilor osoase specifice fiecărei regiuni anatomice. Un sistem unanim acceptat şi utilizat este cel propus de grupul AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen), aplicabil majorităţii elementelor osoase ale scheletului uman. Principiile de bază constau în atribuirea unui număr pentru fiecare os lung (1-humerus, 2-radius sau ulnă, 3-femur, 4-tibie sau fibulă) şi pentru fiecare segment al osului (1-extremitate proximală, 2-diafiză, 3-extremitate distală, 4-regiunea maleolară), urmate de o literă ce simbolizează nivelul şi traiectul fracturii (A, B sau C). Fracturile segmentelor sunt împărţite în câte 3 grupuri (A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3) şi fiecare dintre acestea în câte 3 subgrupuri (1, 2, 3). Rezultă astfel o ierarhie „în triade" cu un total de 27 de subgrupuri, orice fractură putând fi localizată şi descrisă cu precizie[9].

Leziunile părţilor moi

Evaluarea şi cunoaşterea acestora este esenţială, deoarece starea părţilor moi influenţează semnificativ evoluţia şi prognosticul fracturilor[9].

În fracturile deschise, existenţa unei soluţii de continuitate *tegumentare* face posibilă contaminarea şi infecţia plăgii, ceea ce poate complica evoluţia, în timp ce în fracturile închise diagnosticul este dificil de stabilit, deoarece gradul de afectare a ţesuturilor lezate ischemic nu poate fi evaluat cu exactitate (tabelul 47.2).

Tabelul 47.2. Clasificarea leziunilor tegumentare după AO[9]

Fracturi închise	Fracturi deschise
1. Absenţa leziunilor cutanate; 2. Contuzie tegumentară localizată; 3. Decolare tegumentară circumscrisă; 4. Decolare tegumentară extinsă; 5. Necroză cutanată prin contuzie, cu risc de deschidere secundară a focarului de fractură.	1. Deschidere cutanată produsă dinspre interior spre exterior; 2. Deschidere cutanată produsă dinspre exterior spre interior, cu diametru <5 cm şi margini contuze; 3. Deschidere cutanată produsă dinspre exterior spre interior, cu diametru >5 cm, contuzie importantă şi margini devitalizate; 4. Contuzie în toată grosimea tegumentului, cu abraziune, decolare deschisă extensivă şi pierdere de substanţă cutanată.

Musculatura din jurul focarului de fractură poate suferi diverse leziuni determinate de acţiunea agentului vulnerant sau de deplasarea fragmentelor (tabelul 47.3).

Tabelul 47.3. Clasificarea leziunilor musculare după AO[9]

1. Absenţa leziunilor musculare evidente clinic;
2. Leziuni circumscrise la un singur grup (compartiment) muscular;
3. Leziuni extinse la două compartimente musculare;
4. Defecte musculare, dilacerări tendinoase şi contuzie musculară extinsă;
5. Sindrom de compartiment, sindrom de zdrobire cu o largă zonă traumatizată.

La ora actuală nu există criterii diagnostice definitive pentru diferenţierea preoperatorie a ţesuturilor cu leziuni reversibile de cele ireversibile. În plus există şi mecanisme secundare de afectare a părţilor moi, cu necroza musculaturii în regiuni care nu au fost afectate direct de factorul traumatic – acestea sunt explicate prin creşterea permeabilităţii microvasculare ca urmare a răspunsului imun la traumatism, cu apariţia edemului interstiţial şi reducerea ulterioară a microvascularizaţiei în anumite regiuni marginale[9].

Muşchii fiind conţinuţi în compartimente închise, delimitate de fascii, edemul produs de traumatism poate determina creşterea presiunii în spaţiul închis al compartimentului. Când presiunea intracompartimentală o depăşeşte pe cea arteriolară, se produce comprimarea arteriolelor, cu ischemie tisulară şi metabolism muscular anaerob. Produşi intermediari de catabolism vor determina la rândul lor vasodilataţie şi creşterea permeabilităţii vasculare, cu exsudat interstiţial şi creşterea în continuare a presiunii intracompartimentale. Se instalează astfel un cerc vicios care întreţine ischemia, conducând la afectarea nervilor, cu paralizia grupului muscular inervat de nervul ischemiat şi mai apoi necroză musculară. Sindromul de compartiment apare în special la nivelul gambei şi al antebraţului[6].

Leziunile *vasculo-nervoase* pot fi prezente în cadrul fracturilor închise sau deschise (leziunea nervului radial într-o fractură a diafizei humerale sau leziunea arterei poplitee într-o fractură supracondiliană femurală) (tabelul 47.4).

Tabelul 47.4. Clasificarea leziunilor vasculo-nervoase după AO[9]

1. Absenţa leziunilor vasculo-nervoase;
2. Leziuni nervoase izolate;
3. Leziuni vasculare izolate;
4. Leziuni vasculare segmentare întinse;
5. Leziuni combinate vasculo-nervoase, incluzând amputaţii traumatice incomplete sau complete (de obicei în fractura deschisă).

Fiziopatologia calusului osos

Vindecarea primară a fracturilor (prin contact direct) este posibilă doar atunci când există o reducere anatomică a fragmentelor osoase, cu compresia acestora. *Vindecarea secundară* (prin formare de calus) apare când focarul de fractură este relativ stabil, chiar dacă reducerea fragmentelor nu este anatomică şi nu există compresie la nivelul focarului.

Vindecarea osoasă primară sau prin contact direct

În cazul fracturilor impactate sau reduse anatomic și stabilizate ferm prin osteosinteză nu există stimuli pentru formarea calusului osos. Spațiul dintre fragmentele fracturii va fi invadat de vase sanguine de neoformație și celule osteoprogenitoare, cu depunerea de țesut osos nou format de către osteoblaste, direct între fragmentele fracturii. Remodelarea osoasă începe la aproximativ 3-4 săptămâni după producerea fracturii, fiind realizată de către osteoclaste și osteoblaste. Ocazional se poate forma o punte osoasă internă, fără etape intermediare de remodelare (fragmente osoase în contact strâns, stabile)[5].

Vindecarea osoasă secundară sau prin formare de calus

Formarea de calus osos este răspunsul local al organismului la mișcările focarului de fractură și are rolul de a stabiliza fragmentele osoase, condiție necesară consolidării. Reprezintă forma „naturală" de vindecare a fracturilor oaselor lungi și are loc în 4 etape[9]:

Etapa inflamatorie (hemoragico-hiperemică, în primele 6-7 zile). În urma traumatismului, pe lângă afectarea țesutului osos, apar și leziuni ale măduvei, vaselor, periostului și țesuturilor moi înconjurătoare, cu constituirea unui hematom la nivelul focarului de fractură. În această etapă sunt activate mecanismele de semnalizare celulară, care prin chemotactism vor atrage celulele inflamatorii necesare inițierii procesului de vindecare.

Etapa calusului moale (calusul fibro-condroid, cu durata de 7-14 zile). Este caracterizată de creșterea vascularizației și a celularității la nivelul focarului de fractură. Celulele mezenchimale tinere pluripotente (provenite din țesuturile traumatizate sau migrate odată cu vasele sanguine) proliferează și se diferențiază în funcție de gradul de vascularizație a țesuturilor și stresul mecanic. Vascularizația bună conduce la diferențierea spre linia osteoblastică, iar cea deficitară, spre linia condroblastică. În plus, în zonele în care predomină forțele de tracțiune, diferențierea se face spre fibroblaste, iar în cele în care predomină forțele de presiune, spre condroblaste[6].

Osteoblastele nou formate secretă matricea organică, între fragmentele osoase formându-se un calus fibros, cu insule de cartilaj și țesut osos imatur, ceea ce oferă un anumit grad de stabilitate focarului de fractură.

Etapa calusului dur (calusul osos primitiv, imatur) apare după 2-3 săptămâni, când țesutul fibro-cartilaginos se transformă în țesut osos imatur, fără structură haversiană (trabecule subțiri, dispuse dezordonat). Osteoblastele și condroblastele sintetizează o matrice bogată în fibre de colagen, creând condițiile necesare depunerii cristalelor de hidroxiapatită. Procesul de mineralizare progresează dinspre periferia calusului spre focarul de fractură, înglobând fragmentele într-o masă fuziformă. Paralel cu dezvoltarea calusului periferic se constituie și un calus medular endosteal, cu importanță mai mică. Durata acestei etape variază între 4-16 săptămâni, calusul osos primitiv fiind mai puțin rezistent decât osul normal.

Etapa de remodelare (calusul osos definitiv) implică mai multe tipuri de celule, rolul principal fiind al osteoclastelor. Aceasta poate dura câteva luni sau chiar câțiva ani și constă în înlocuirea osului imatur cu un țesut osos lamelar. Trabeculele osoase plasate anarhic sunt înlocuite cu structuri lamelare haversiene, dispuse în concordanță

cu solicitările mecanice ale osului. La sfârşitul etapei de remodelare, canalul medular este permeabil, calusul în exces este resorbit, iar în cazul copiilor, osul îşi poate relua forma iniţială.

Consolidarea fracturilor reprezintă un fenomen de activare celulară, necesitând prezenţa celulelor precursoare osoase. Durata de viaţă a acestor celule este scurtă (2-3 luni), însă funcţia, proliferarea şi diferenţierea lor sunt stimulate de o serie de factori de creştere şi citokine, care declanşează cascada de evenimente locale necesare consolidării.

Vindecarea fracturilor poate fi influenţată de o serie de factori, printre care se numără vârsta, tipul fracturii, severitatea traumatismului, comorbidităţile, prezenţa de infecţii, medicaţia şi stilul de viaţă al pacientului[10]. În cazul în care factorii de prognostic ai vindecării fracturii sunt nefavorabili, pacienţii prezintă un risc crescut de apariţie a complicaţiilor: osteite, consolidări vicioase şi pseudartroze.

Simptomatologie

De obicei există un episod traumatic în antecedente, urmat de incapacitatea funcţională de a folosi membrul respectiv. Vârsta pacientului, precum şi mecanismul de producere al leziunii sunt importante. Nu întotdeauna segmentul asupra căruia a acţionat forţa traumatică coincide cu sediul fracturii (un traumatism la nivelul genunchiului poate determina fractura rotulei, condililor femurali, diafizei femurale sau chiar a cotilului). Dacă fractura se produce după un episod traumatic de intensitate redusă, se poate lua în discuţie o leziune pe os patologic.

Semnele generale apar frecvent în fracturile membrului inferior, fracturile deschise, polifracturi sau la politraumatizaţi (fracturi multiple însoţite de leziuni viscerale, toracice sau craniene) şi se manifestă prin: paloare, anxietate, agitaţie, hipovolemie, dispnee, comă, fenomene care pot evolua rapid până la starea de şoc[6].

Examenul local include inspecţia amănunţită a ţesuturilor moi supraiacente, evaluarea axului vasculo-nervos distal de focarul de fractură şi palparea întregului membru afectat, inclusiv articulaţiile supra- şi subiacente. Istoricul medical al bolnavului (traumatisme anterioare, intervenţii chirurgicale, medicaţie utilizată, stil de viaţă) este important, în special pentru pregătirea preoperatorie.

Durerea, impotenţa funcţională, edemul local şi hematoamele sunt simptome frecvente, însă insuficiente pentru a diferenţia o fractură de o leziune exclusivă de părţi moi.

La *inspecţie*, zona lezată prezintă tumefaţie şi deformare locală datorită deplasării fragmentelor, cu scurtarea segmentului respectiv; mai târziu apar echimozele, uneori caracteristice (echimoza brahio-toracică Hennequin în fracturile humerusului proximal). Este important de observat integritatea ţesutului cutanat, precum şi culoarea tegumentelor.

Palparea regiunii se face într-o manieră moderată şi ajută la identificarea punctelor algice. Unele fracturi ar putea trece neobservate dacă durerea nu ar fi localizată în mod specific (durere la apăsare în „tabachera anatomică" în fractura scafoidului carpian). Pentru oasele situate subcutanat (ulnă, tibie) se poate observa întreruperea continuităţii osoase. Evidenţierea crepitaţiilor osoase sau a mobilităţii anormale trebuie efectuate cu blândeţe, fiind manevre foarte dureroase, care pot agrava leziunile deja existente.

Leziunile vasculare şi nervoase periferice trebuie evaluate înainte şi după instituirea tratamentului. De asemenea, se vor identifica leziunile osteoarticulare asociate, chiar dacă bolnavul nu acuză dureri în alte regiuni (fractura extremităţii proximale a peroneului poate fi asociată cu o fractură a gleznei). În cazul traumatismelor severe se impune examinarea coloanei vertebrale şi a bazinului.

Semnele locale pot fi grupate în semne de probabilitate şi semne de certitudine:

Semnele de probabilitate sunt prezente şi în alte leziuni (contuzii, entorse, luxaţii), fiind reprezentate de:

- durere vie, intensă, în punct fix;
- echimoză, care în cazul segmentelor osoase acoperite de mase musculare, apare tardiv şi uneori la distanţă, prin fuzarea sângelui de-a lungul tecilor musculare;
- deformarea regiunii (poziţia vicioasă) se datoreşte deplasării fragmentelor, dar poate apărea şi în cazul unei luxaţii sau hematom voluminos;
- scurtarea regiunii are valoare diagnostică mare dacă se produce între cele două extremităţi osoase; localizată în vecinătatea unei articulaţii poate sugera o luxaţie;
- impotenţa funcţională este un semn frecvent întâlnit în fracturi, dar apare şi în contuzii sau luxaţii.

Semnele de certitudine atestă prezenţa fracturilor, având o valoare diagnostică:

- mobilitatea anormală este prezentă în fracturile complete şi lipseşte în cele incomplete;
- crepitaţiile osoase se percep odată cu mobilitatea anormală;
- întreruperea continuităţii osoase, apreciată prin palpare;
- netransmiterea mişcărilor spre segmentul distal este un semn de fractură completă.

Imagistica fracturilor

Evaluarea radiografică

Examenul radiografic este criteriul absolut necesar pentru a stabili existenţa fracturii, localizarea, traiectul şi tipul de deplasare, fiind de reţinut următoarea regulă[10]:

Două incidenţe. Se vor efectua cel puţin câte o radiografie în incidenţă anteroposterioară şi latero-laterală, deci în planuri perpendiculare. Pentru fiecare regiune anatomică s-au elaborat o serie de incidenţe speciale, definite ca „serii traumatice", pentru a exclude eventualitatea nediagnosticării unei leziuni („seria traumatică" pentru coloana cervicală cuprinde şapte incidente, cea pentru umăr trei)[11]. La politraumatizaţi este obligatorie efectuarea radiografiilor de coloană cervicală, torace şi bazin.

Două articulaţii. Pentru a identifica eventualele leziuni articulare asociate, se recomandă includerea articulaţiilor supra- şi subiacente în seria de radiografii.

Două segmente. În leziunile traumatice la copii, prezenţa cartilajelor de creştere poate crea confuzie în depistarea unei eventuale fracturi. Pentru comparaţie, este necesară o radiografie a segmentului de membru controlateral.

Două leziuni. Traumatismele de mare intensitate produc deseori leziuni ale mai multor segmente. Se impune evaluarea atentă mai ales a fracturilor cunoscute ca fiind complicate cu alte leziuni osoase (fracturile de calcaneu sau de femur pot fi asociate cu fracturi de bazin sau coloană vertebrală).

Două examinări. Unele fracturi sunt dificil de observat imediat după episodul traumatic, dar devin evidente radiografic după 7-10 zile (fracturile fără deplasare din 1/3 internă a claviculei, fracturile scafoidului, maleolei externe, fracturile de stres).

Imagistica specială

Uneori, complexitatea fracturii sau gradul de extindere al acesteia nu pot fi apreciate în totalitate pe radiografiile convenționale.

Tomografia computerizată nu este indicată de rutină în evaluarea fracturilor, în schimb, valoarea ei este crescută în diagnosticul leziunilor de la nivelul coloanei vertebrale și bazinului. În fracturile complexe intraarticulare, cum sunt fracturile de calcaneu sau acetabul, este de real folos în *planning*-ul preoperator.

Rezonanță magnetică (IRM) este utilă în precizarea gradului de compresie al măduvei spinării în fracturile coloanei vertebrale, cât și în diagnosticul leziunilor vasculo-nervoase, ligamentare și a țesuturilor moi adiacente.

La sfârșitul examenului clinic și imagistic, diagnosticul de fractură trebuie să precizeze sediul fracturii, traiectul, deplasările fragmentelor, gradul de cominuție, stabilitatea focarului și gradul de lezare al țesuturilor moi.

Evoluția clinică și radiologică

Tratate precoce și corect, fracturile evoluează de regulă spre consolidare.

Clinic, durerea și edemul dispar, deficitul funcțional se reduce progresiv, iar la palparea oaselor situate superficial se poate evidenția apariția calusului sub forma unui manșon care unește cele două extremități osoase fracturate. În funcție de tipul de fractură și osul fracturat, restabilirea integrală a activității segmentului afectat are loc în 4-12 săptămâni.

Radiologic, după aproximativ 7-10 zile, traiectul de fractură se lărgește și extremitățile osoase devin estompate datorită resorbției (acest aspect lipsește în fracturile cu contact direct, stabilizate ferm). După 3-4 săptămâni, între fragmente apare un calus (opacitate fusiformă sau globulară), care crește treptat, înglobează și unește fragmentele fracturare. În timp, prin remodelarea calusului, forma și structura inițială a osului sunt refăcute total sau parțial)[6].

Complicații

Complicațiile generale

Embolia pulmonară grăsoasă conduce la insuficiență respiratorie acută, printr-un mecanism direct (embolii grăsoși mobilizați de la nivelul focarului de fractură) sau indirect (tulburările metabolice induse de traumatism, cu disocierea trigliceridelor circulante și formarea unor particule de grăsime cu risc de embolizare pulmonară)[6].

Tromboza venoasă poate apărea la pacienții cu fracturi multiple sau după imobilizări prelungite (>10 zile). Riscul este crescut în fracturile de bazin și ale membrului inferior, care impun inițierea tratamentului cu heparine cu greutate moleculară mică[10].

Coagularea intravasculară diseminată este declanșată de tulburările de coagulare inițiate de evenimentul traumatic.

Bronhopneumonia poate fi fatală, mai ales în cazul pacienților vârstnici și tarați.

Exacerbarea unor afecţiuni preexistente: diabet zaharat, adenom de prostată, insuficienţă cardiacă.

Complicaţiile locale imediate

Însoţesc leziunea traumatică sau pot apărea în decurs de câteva zile sau săptămâni[6].

Leziunile vasculare sunt mai frecvente în cazul fracturilor cu deplasări semnificative ale fragmentelor osoase, mai ales în cele localizate la nivelul genunchiului, cotului, diafizei femurale şi humerale. Axul vascular poate fi comprimat, contuzionat sau secţionat, fie prin traumatismul iniţial, fie prin deplasarea secundară a fragmentelor fracturate. Diagnosticul de ischemie periferică acută trebuie stabilit cât mai rapid posibil, pentru a permite refacerea axului vascular în timp util (<6 ore) şi salvarea membrului afectat. Semnele locale sunt:

- absenţa sau diminuarea pulsului periferic comparativ cu membrul indemn;
- tegumente palide, reci;
- dureri musculare şi parestezii în sectorul ischemic;
- flictene şi zone de necroză cutanată (semn tardiv).

Leziunile produse prin înţeparea arterei de către un fragment osos sunt circumscrise şi se încadrează în trei stadii de gravitate:

- penetrarea adventicei (eventual şi a mediei), cu fragilizarea peretelui vascular;
- secţionarea incompletă, cu hemoragie exteriorizată sau închistată;
- secţionarea completă, cu sindrom de ischemie periferică acută.

Leziunile produse prin acţiunea unui corp contondent, torsiune sau elongaţie, determină leziuni extinse ale peretelui vascular, care nu pot fi refăcute prin sutură sau anastomoză simplă, ceea ce impune utilizarea grefelor pentru restabilirea continuităţii. Leziunile prezintă trei stadii de severitate:

- lezarea intimei, de la o simplă deşirare care se poate cicatriza spontan, până la o delabrare severă, cu tromboză locală şi risc de embolizare;
- lezarea intimei şi mediei, cu risc de evoluţie spre tromboză;
- lezarea celor trei tunici, cu tromboză sau hemoragie secundară.

Dacă există suspiciunea unei leziuni arteriale se va efectua realinierea imediată a membrului, cu reevaluarea pulsului şi a perfuziei tisulare. În cazul persistenţei ischemiei, se recurge la examinarea angiografică şi se solicită consultul specialiştilor în chirurgia vasculară.

Sindromul de compartiment este o afecţiune care poate pune în pericol viabilitatea membrului sau chiar viaţa pacientului. Apare în fracturile cotului, antebraţului, gambei, în ultima variantă fiind cel mai des întâlnit şi mai ales în cazul traumatismelor produse prin strivire. Reprezintă un aspect particular al leziunilor ischemice, caracterizat prin creşterea presiunii într-un spaţiu închis (compartiment), cu compromiterea circulaţiei şi funcţiei ţesuturilor. Clasic, sunt descrise două mecanisme[12]:

- vasoconstricţia activă a arteriolelor, când presiunea transparietală scade datorită scăderii presiunii intravasculare sau creşterii celei tisulare;
- colapsul pasiv al capilarelor, când presiunea tisulară creşte peste cea intracapilară.

Aceste mecanisme determină instalarea unei hipoxii musculare în condiţiile unui metabolism anaerob, cu eliberarea de mediatori chimici de tipul histaminei. Secundar,

apare dilatarea patului capilar, creşterea permeabilităţii vasculare cu exsudat intracompartimental, aglutinare eritrocitară şi reducerea microcirculaţiei. Progresiv se instalează edemul intracompartimental şi intramuscular, cu închiderea unui cerc vicios care în maxim 12 ore se soldează cu necroza ţesuturilor musculare şi nervoase. Rabdomioliza poate conduce la insuficienţă renală, care în lipsa unui tratament susţinut este fatală. Ţesutul muscular este înlocuit progresiv de un ţesut fibros şi apare contractura ischemică Volkmann.

Semnele clinice sunt:

- durere profundă şi permanentă (semn precoce şi constant), exacerbată la mobilizare (extensia pasivă a degetelor în localizările la nivelul membrului superior);
- aspect cianotic, marmorat al extremităţii;
- puls periferic diminuat (absenţa lui este un semn tardiv);
- parestezii localizate în teritoriul nervilor periferici ai compartimentului afectat (leziuni reversibile), tulburările motorii urmând celor senzitive; apariţia semnelor de paralizie confirmă instalarea unor leziuni tardive, ireversibile.

Măsurarea presiunii intracompartimentale este un element esenţial pentru diagnosticul precoce. Valoarea normală a acesteia este de aproximativ 10 mmHg, iar când depăşeşte 30 mmHg indică o perfuzie inadecvată a ţesuturilor şi impune efectuarea fasciotomiilor de decompresie.

Leziunile nervoase sunt întâlnite mai frecvent în fracturile diafizei humerale (nervul radial), cotului (nervul ulnar) sau genunchiului (nervul sciatic popliteu extern), precum şi în cazul luxaţiilor coxo-femurale asociate cu fractura acetabulului (nervul sciatic).

După Seddon, în funcţie de intensitatea traumatismului, leziunile nervilor periferici pot prezenta trei tipuri anatomofuncţionale[13]:

- *neurapraxia*, definită ca o pierdere temporară a funcţiei de conducere nervoasă, continuitatea axonilor fiind păstrată; cea mai frecventă cauză o constituie alterarea tecii de mielină ca urmare a unui mecanism de compresie;
- *axonotmezis* reprezintă întreruperea axonilor şi a tecii de mielină, dar cu păstrarea structurilor conjunctive ale nervului (endo-, peri- şi epinervului), ceea ce favorizează regenerarea axonilor;
- *neurotmezis* presupune întreruperea axonilor şi învelişurilor conjunctive. Sunderland subdivide acest tip în trei subtipuri:
- lezarea axonilor şi endonervului, dar cu păstrarea perinervului şi epinervului;
- lezarea axonilor, endo- şi perinervului, dar cu păstrarea intactă a epinervului; apare după traumatisme cu corpuri contondente sau secţiuni nervoase incomplete;
- întreruperea axonului şi a învelişurilor conjunctive, fiind consecinţa unor leziuni nervoase prin dilacerare, elongaţie sau zdrobire.

Tratamentul leziunilor nervoase implică reducerea imediată a fracturii şi o explorare a nervului afectat, cu evaluări ulterioare repetate pentru a observa reluarea funcţiei.

Leziunile viscerale apar mai frecvent în fracturile de bazin (rupturi de vezică, uretră) sau în fracturile costale (pneumotorace) şi impun un tratament în regim de urgenţă.

Tulburările cutanate locale de tipul flictenelor sero-hemoragice se datorează edemului; uneori este necesară temporizarea intervenţiei chirurgicale până la remiterea acestora.

Interpoziţia de părţi moi între fragmentele osoase, de obicei muşchi, împiedică reducerea ortopedică a fracturii şi impune un tratament chirurgical.

Infecţia este mai rar întâlnită în fracturile închise, cu excepţia complicaţiilor septice postoperatorii, dar este frecventă în cazul celor deschise. Poate să apară sub forma unei infecţii locale (celulită) sau, în situaţii mai grave, osteită sau *sepsis*[10]. Agentul patogen cel mai frecvent implicat este *Staphylococcus aureus*. Tratamentul constă în antibioterapie şi debridare chirurgicală.

Fractura deschisă este cea mai gravă complicaţie imediată, fiind localizată cel mai frecvent la nivelul oaselor gambei (50% din fracturile deschise). De regulă, mecanismul de producere este direct, în care corpul contondent distruge ţesuturile de la tegument spre os. Mai rar, apare în urma unui mecanism indirect, deschiderea focarului de fractură fiind determinată de înţeparea tegumentului de către un fragment osos.

Gustilo şi Anderson clasifică fracturile deschise în funcţie de mărimea plăgii cutanate, gradul de contaminare, severitatea leziunilor de părţi moi şi gradul de cominuţie al fracturii (tabelul 47.5).

Tabelul 47.5. Clasificarea Gustilo-Anderson a fracturilor deschise[15]

Grad I		Plagă cutanată >1 cm, cu contaminare moderată, fără leziuni extinse de părţi moi, fractură cu cominuţie moderată;
Grad II		Plagă cutanată >1 cm, cu contaminare moderată, fără leziuni extinse de părţi moi, fractură cu cominuţie moderată;
Grad III	A	Plagă cutanată >10 cm, cu contaminare masivă şi leziuni contuze extinse de părţi moi, fractură cominutivă cu acoperire periostală adecvată;
	B	Plagă cutanată >10 cm, cu contaminare masivă, pierderi extinse de ţesuturi moi cu smulgerea periostului şi expunerea osului, fractură cu cominuţie moderată sau severă;
	C	Plagă cutanată >10 cm, cu contaminare masivă, cu leziuni asociate ale axului vascular principal, fractură cu cominuţie moderată sau severă.

Complicaţiile locale tardive

Întârzierea de consolidare reprezintă depăşirea intervalului de timp estimat pentru vindecarea unui anumit os sau tip de fractură. În apariţia acesteia pot fi implicaţi o serie de factori biologici şi biomecanici: scăderea aportului sanguin intramedular, lezarea ţesuturilor moi, deperiostarea extinsă, imobilizarea redusă sau ineficientă, tracţiunea excesivă, osteosinteza prea rigidă sau asocierea cu un proces septic.

Clinic se manifestă prin mobilitate anormală, dureroasă şi căldură locală. Radiografic linia de fractură este vizibilă, cu un calus insuficient constituit, dar fără scleroza sau atrofia marginilor osoase; prin continuarea tratamentului există posibilitatea obţinerii unei consolidări.

Consolidarea vicioasă presupune sudarea fragmentelor osoase într-o poziţie anormală cu unghiulaţie, decalaj sau scurtare. Este cauzată de o reducere imperfectă sau instabilă a fracturii.

Clinic se constată deformarea regiunii, aspect inestetic şi o limitare a funcţiei. Este necesară urmărirea radiografică a fracturilor pentru a identifica o deplasare secun-

dară a fragmentelor. Aceasta permite într-un stadiu incipient o reluare a reducerii, tardiv corecția fiind posibilă doar prin intermediul osteotomiilor.

Pseudartroza reprezintă eşecul procesului de consolidare, pentru vindecare fiind necesară o intervenție chirurgicală. Cauzele sunt reprezentate de: alinierea inadecvată a fragmentelor osoase, instabilitatea focarului de fractură, reluarea precoce a încărcării, unii factori biologici (statusul țesuturilor moi, infecțiile) şi particularitățile pacientului (medicație antiinflamatorie, citotoxică, necomplianță etc.).

Clinic la nivelul focarului se constată o mobilitate anormală, nedureroasă, de unde şi termenul de pseudartroză (articulație falsă). Aceasta poate fi: strânsă (cu mobilitate redusă) sau laxă (cu mobilitate importantă şi cu pierdere de substanță osoasă interfragmentară).

Radiografic se împart în pseudartroze hipetrofice (cu extremități osoase mărite în dimensiune şi calus exuberant) şi atrofice (cu extremități rotunjite sau efilate).

În pseudartrozele hipertrofice, osteosinteza fermă poate duce la consolidare. În cazul celor atrofice se impune cura chirurgicală, cu excizia fragmentelor terminale şi folosirea de grefe osoase pentru a compensa lipsa de substanță[14].

Necroza osoasă este cauzată de alterarea vascularizației în anumite regiuni predispuse la ischemie: capul femural (după o fractură de col sau luxație coxo-femurală), capul humeral (fractura de col anatomic), osul scafoid, semilunar şi astragal[10]. Deşi ischemia survine în primele ore de la traumatism (ceea ce ar defini-o ca o complicație precoce), modificările radiografice vizibile apar la săptămâni sau luni distanță.

Redoarea articulară apare în urma fracturilor de la nivelul genunchiului, cotului, umărului sau oaselor mâinii. Cauzele sunt reprezentate de prezența hemartrozei, edemului şi fibrozării țesuturilor moi periarticulare, cu formarea aderențelor între acestea şi os. Apariția lor poate fi prevenită prin imobilizarea articulației în poziție neutră şi reluarea precoce a mişcărilor. Tratamentul constă în adezioliză (secționarea aderențelor) pe cale artroscopică sau deschisă.

Neuroalgodistrofia reflexă posttraumatică (sindromul algoneurodistrofic) afectează, în special, articulațiile de la nivelul extremităților membrelor (articulația radio-carpiană, oasele mâinii, glezna şi piciorul). Sunt descrise trei stadii evolutive:

- *precoce*, apare în primele 3 luni de la traumatism şi se manifestă prin durere (exagerată de o serie de stimuli exteriori sau emoționali), tumefacție, diminuarea amplitudinii mişcărilor, hiperhidroză şi hiperemie;
- *distrofic*, se instalează între 3-12 luni de la debut, în majoritatea cazurilor extremitatea interesată fiind cu pielea lucioasă, edematiată şi rece;
- *atrofic*, apare după 12 luni şi se caracterizează prin instalarea progresivă a unei atrofii cutanate (piele subțire, uscată, palidă) şi musculare (contracturi ireversibile), cu limitarea severă a mobilității articulare, ca urmare a fibrozei.

Radiografic apare un aspect de osteoporoză „pătată" la nivelul oaselor mici ale mâinii sau piciorului, caracterizată prin focare multiple de radiotransparență diseminată. Scintigrafic există o hipercaptare a trasorului radioactiv în zona interesată.

Artroza post-traumatică apare secundar denivelărilor suprafețelor articulare, care modifică biomecanica şi duc la o distribuție anormală a forțelor. Cauzele sunt date de:

- fracturile intraarticulare cu denivelări ale suprafețelor articulare;

- calusurile vicioase cu dezaxare, care perturbă distribuţia presiunilor statice intermitente pe suprafaţa articulară.

Tratamentul artrozelor constă în debridare artroscopică, osteotomii de corecţie, artroplastii sau artrodeză.

Tratamentul fracturilor

Primul ajutor

Constă în măsuri ce diminuează durerea şi previn apariţia unor leziuni secundare produse de mobilitatea excesivă a fragmentelor. Imobilizarea se poate obţine prin fixarea membrului superior la torace cu ajutorul unei eşarfe sau a membrului inferior la cel sănătos prin intermediul unui bandaj; se mai poate recurge la mijloace improvizate (baston, umbrelă) căptuşite cu un material moale pentru a nu produce leziuni tegumentare sau, de preferat, atele standardizate tip Kramer, Thomas sau gonflabile.

Imobilizarea urmăreşte diminuarea durerii, prevenirea leziunilor de părţi moi (în special a formaţiunilor vasculo-nervoase), facilitarea transportului pacientului şi reducerea riscului de embolie grăsoasă[6]. În cazul fracturilor deschise, plăgile trebuie acoperite cu cel mai curat material avut la dispoziţie. Pacientul trebuie transportat de urgenţă într-un centru de traumatologie, unde se efectuează tratamentul propriu-zis al fracturii.

Trebuie avut în vedere că fracturile diafizei femurale sau fracturile multiple pot fi însoţite de pierderi importante de sânge, cu riscul instalării şocului hipovolemic, la care se poate supraadăuga şocul neurogen determinat de durere. Astfel de cazuri necesită urgent transfuzii cu sânge sau înlocuitori de plasmă, în asociere cu medicaţie analgezică[8].

Principiile de tratament ale fracturilor sunt[9]:

- reducerea fragmentelor, pe cât posibil în poziţie anatomică;
- imobilizarea fragmentelor reduse până la obţinerea consolidării;
- restabilirea rapidă a funcţiei articulare.

Alegerea modalităţii de tratament - ortopedic sau chirurgical - trebuie să ţină cont de localizarea şi tipul fracturii, importanţa cominuţiei şi a deplasărilor, starea tegumentelor, vârsta pacientului şi de posibilităţile şi dorinţa sa de cooperare.

Tratamentul ortopedic

Realizează reducerea şi imobilizarea fracturilor prin mijloace nesângerânde.

Reducerea ortopedică sau pe focar închis este indicată în majoritatea fracturilor cu deplasare, cu unele excepţii[15]:

- fracturile în care deplasarea nu afectează rezultatul funcţional (fracturile de claviculă);
- fracturile la copii cu deplasare moderată (cu excepţia decalajului), deoarece aceştia au o mare putere de remodelare şi corectare a imperfecţiunilor de reducere.

Reducerea este mai uşoară cu cât se efectuează mai aproape de momentul producerii fracturii, deoarece tumefacţia locală şi contractura musculară pot îngreuna manevrele de reducere. Pentru a suprima durerea şi a obţine o relaxare musculară bună se recomandă efectuarea acesteia sub anestezie (locală, regională sau generală):

- *manual*, folosind tracţiunea extemporanee, progresivă, căreia i se opune o contraextensie efectuată de un ajutor, urmată de imprimarea asupra fragmentului distal a unor deplasări inverse celor produse de forţa traumatică;

- *instrumental*, cu ajutorul extensiei transscheletice; aceasta poate fi extemporanee şi urmată de imobilizare gipsată sau poate fi continuă, prin care se asigură o reducere progresivă şi în acelaşi timp o imobilizare până la stabilizarea focarului de fractură (începutul formării calusului).

Imobilizarea unei fracturi se poate realiza prin mijloace diferite, dar cel mai frecvent utilizat este *aparatul gipsat circular* sau *atela gipsată*. Materialele moderne de tipul răşinilor sau fibrei de sticlă nu au înlocuit în totalitate aparatele gipsate clasice.

Aparatul gipsat trebuie să imobilizeze articulaţiile supra- şi subiacentă focarului de fractură, pentru a evita mişcările de rotaţie în ax. Aplicarea se face după efectuarea manevrelor de reducere, modelându-l astfel încât să nu existe puncte de presiune cutanate în zonele cu proeminenţe osoase. Radiografiile de control sunt obligatorii şi imobilizarea poate fi ajustată pentru un plus de corecţie în alinierea fragmentelor.

Dezavantajele şi complicaţiile imobilizării gipsate sunt date de[9]:

- disconfortul creat de menţinerea acesteia pe perioade lungi de timp;
- riscul de compresie datorat unui aparat gipsat prea strâmt sau edemului posttraumatic;
- tulburări de circulaţie, escare, atrofie musculară, osteoporoză, redori articulare;
- pierderea alinierii fragmentelor prin lărgirea aparatului odată cu remiterea edemului sau apariţia atrofiei musculare.

Imobilizarea se mai poate realiza şi cu ajutorul diferitelor *bandaje*, mai ales pentru membrul toracic (bandajul toraco-brahial).

Tracţiunea (extensia) continuă se aplică distal de focarul de fractură, în axul longitudinal al osului şi realizează concomitent reducerea progresivă şi imobilizarea acestuia. Există mai multe tipuri de tracţiune:

- *gravitaţională*, care foloseşte greutatea aparatului gipsat (în fracturile de humerus);
- *cutanată*, prin intermediul unui bandaj fixat la nivelul membrului, la care se vor ataşa greutăţi (recomandată numai la copii şi în fracturile membrului superior);
- *transosoasă* cu broşă (prin tuberozitatea tibială în fracturile de femur şi transcalcanean pentru cele de gambă).

Dezavantajele tracţiunii continue constau în[6]:

- imobilizarea prelungită a pacienţilor la pat (4-6 săptămâni);
- necesitatea urmăririi clinice şi radiologice (săptămânal) a alinierii membrului;
- posibilitatea unei consolidări vicioase.

De îndată ce începe procesul de consolidare şi probabilitatea de deplasare a fragmentelor osoase scade, este important ca extensia să fie îndepărtată şi înlocuită cu o imobilizare în orteze funcţionale (dinamice).

Complicaţiile tracţiunii sunt reprezentate de[10]:

- complicaţii generale (escare de decubit, infecţii pulmonare şi urinare, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară);
- rigiditate şi retracţii ale musculaturii;
- leziuni vasculo-nervoase la inserţia broşei;
- infecţii pe traiectul broşelor.

În prezent, metoda este utilizată la adulţi doar cu scop de imobilizare temporară până la intervenţia chirurgicală.

Ortezele funcţionale asigură imobilizarea segmentului osos fracturat, în timp ce permit mobilizarea articulaţiilor învecinate. Sunt fabricate din diferite tipuri de materiale termoplastice şi constă în segmente de atele, interconectate cu balamale, prin care se asigură posibilitatea mişcării într-un singur plan (flexie/extensie), împiedicând în acelaşi timp rotaţia şi unghiularea la nivelul focarului de fractură.

Acest tip de imobilizare se foloseşte, în general, pentru fracturile de femur sau tibie, dar numai după 4-6 săptămâni de la traumatism, deoarece nu sunt suficient de rigide. În prima etapă se aplică o tracţiune continuă sau imobilizare în aparat gipsat, după care, în momentul în care fractura începe să consolideze, se va continua cu imobilizarea dinamică.

Tratamentul chirurgical

Este indicat în caz de eşec al tratamentului ortopedic sau când acesta este incapabil să obţină reducerea fracturii sau menţinerea acesteia.

Reducerea chirurgicală

Reducerea sângerândă (pe cale deschisă) prezintă avantajul unei reduceri anatomice a fracturii, dar şi dezavantajul că transformă o fractură închisă într-una deschisă, cu risc de infecţie. Prin deperiostarea fragmentelor fracturare se accentuează devascularizarea lor, ceea ce poate întârzia sau împiedica procesul de consolidare. Este indicată în:

- reducerile închise cu rezultate nesatisfăcătoare datorită dificultăţii în manipularea fragmentelor osoase sau interpoziţiei de părţi moi;
- fracturile intraarticulare, care necesită o reducere anatomică;
- fracturi cu smulgeri osoase şi deplasarea la distanţă a fragmentului.

Dacă în fracturile diafizare ale oaselor antebraţului se impune o reducere anatomică, pentru a respecta armonia lor de lungime şi formă care asigură funcţia de pronosupinaţie, pentru celelalte fracturi diafizare trebuie restabilite axul, lungimea şi rotaţia, fără a fi necesară o reducere anatomică. În aceste cazuri se poate efectua reducerea pe focar închis, sub control Röntgen cu amplificator de imagine (Rtg-Tv), urmând ca imobilizarea fragmentelor să se realizeze pe cale chirurgicală.

În fracturile epifizo-metafizare refacerea suprafeţei articulare trebuie să asigure o congruenţă articulară perfectă.

Fixarea internă sau osteosinteza

Se realizează prin utilizarea unei game largi de materiale de osteosinteză, fabricate din oţel inoxidabil, titan sau aliaje de titan, materiale bine tolerate în organism şi care nu suferă procese de coroziune în mediul intern. Mobilizarea precoce a membrului afectat reduce riscul de instalare al edemului local sau a redorii articulare, astfel încât dezideratele fixării interne (reducere anatomică, stabilizare fermă şi recuperare precoce) sunt realizate.

Indicaţiile majore ale osteosintezei sunt reprezentate de:

- fracturile ireductibile pe cale ortopedică;
- fracturile instabile predispuse la deplasarea fragmentelor după reducere (fracturile oaselor antebraţului) sau sub acţiunea musculaturii (fracturile de olecran);
- fracturile cu consolidare lentă (fracturile colului femural);

- fracturile pe os patologic (osteoliza interferează cu procesul de consolidare);
- fracturile la politraumatizaţi (osteosinteza reduce riscul unor complicaţii generale).

Osteosinteza poate fi rigidă, fermă, cu suprimarea oricărei mişcări în focarul de fractură şi obţinerea unei consolidări prin contact direct (calus primar angiogen), fără fază intermediară cartilaginoasă. Dimpotrivă, osteosinteza poate fi elastică, permiţând micromişcări în focar, care stimulează formarea calusului periostal, cu osificare encondrală.

Osteosinteza trebuie să menţină reducerea fragmentelor fracturare şi în acelaşi timp să menajeze vascularizaţia osoasă. Se preferă osteosinteza centromedulară pe focar închis, simplă sau zăvorâtă, în funcţie de tipul şi localizarea fracturii. Alterarea circulaţiei periostale şi intramedulare duce la întârzieri în consolidare, pseudartroze sau infecţii. Chiar dacă osul fracturat se comportă ca un întreg după fixarea internă, trebuie avut în vedere că fractura nu este consolidată, iar sprijinul pe membrul lezat nu este recomandat.

Şuruburile sunt folosite pentru a menţine reducerea unor fragmente fracturare sau pentru fixarea plăcilor sau tijelor zăvorâte. În prezent, osteosinteza numai cu şuruburi are indicaţii restrânse. În fracturile diafizare oblice sau spiroide, şuruburile pot realiza o compresie între fragmente, care are o valoare maximă când şuruburile sunt dispuse perpendicular pe focarul de fractură. Dezavantajul metodei este că nu permite încărcarea precoce a membrului, deoarece nu tolerează apariţia unor creşteri intermitente ale solicitărilor la contactul os-şurub. Din acest motiv este necesară o imobilizare suplimentară (aparat gipsat) sau o osteosinteză fermă (placă de neutralizare).

Broşele Kirschner sunt deseori utilizate în tratamentul fracturilor cu potenţial de vindecare rapidă (fracturile epifizei distale a radiusului, fracturile la copii). Acestea rezistă doar la modificările de aliniere ale osului, fără a putea împiedica rotaţia fragmentelor, deoarece au o rezistenţă scăzută la forţele de îndoire şi torsiune. Avantajul lor este că pot fi introduse percutan sau prin aborduri minime, dar necesită o imobilizare suplimentară.

Osteosinteza prin hobanaj se bazează pe un concept biomecanic, în care forţele de tracţiune sunt transformate în forţe de compresie. După reducerea focarului de fractură şi fixarea provizorie cu ajutorul a două broşe paralele, se realizează hobanajul prin trecerea unei sârme pe sub capetele broşelor şi încrucişarea acesteia în „8", cu tensionare. Procedeul este utilizat în fracturile în care există forţe puternice de tracţiune determinate de muşchii ce se inseră pe unul dintre fragmente (fracturile de rotulă, olecran, tuberozitate a humerusului, trohanter mare sau maleolă internă).

Osteosinteza cu placă şi şuruburi poate avea un efect de:
- neutralizare sau sprijin al unei fracturi stabilizate cu ajutorul şuruburilor;
- compresie a focarului de fractură;
- hoban asupra fragmentelor osoase supuse forţelor de tracţiune.

Designul plăcilor variază în funcţie de forma şi dimensiunea zonei anatomice, dar în toate cazurile acestea trebuie introduse printr-o tehnică ce lezează cât mai puţin părţile moi.

Placa de *neutralizare* este indicată în fracturile spiroide sau cu fragment intermediar, triunghiular, după ce în prealabil au fost fixate cu şuruburi; placa stabilizează montajul prin neutralizarea forţelor de flexie, forfecare şi torsiune ce acţionează asupra şuruburilor.

Placa de *susţinere* (sprijin) este utilizată în fracturile metafizo-epifizare cu separare sau separare-înfundare, în care fixarea cu şuruburi nu este suficientă pentru stabilizare; aceasta anulează efectul forţelor de forfecare şi asigură compresia în focar, cu condiţia să fie modelată după regiunea anatomică de destinaţie.

Placa de *compactare* (compresie) este indicată în fracturile diafizare transversale sau oblice scurte, pseudartroze şi consolidări vicioase; asigură o fixare rigidă, cu suprimarea mişcărilor în focar, iar compresia interfragmentară se obţine cu ajutorul unui dispozitiv (Müller) sau folosind placa cu autocompresie (*Dynamic Compression Plate*), prevăzută cu orificii excentrice în care şurubul glisează progresiv în momentul înfiletării.

Placa în *punte* este recomandată în fracturile cominutive diafizare şi metafizare, unde reducerea anatomică se obţine cu preţul unei deperiostări excesive; din acest motiv se preferă o reducere indirectă (corecţia alinierii, lungimii şi rotaţiei) urmată de solidarizarea zonelor intacte supra- şi subiacente focarului. Placa trece peste focarul de fractură, care nu mai este deperiostat şi, mai mult, poate prezenta o curbură care o distanţează de focar şi care permite o eventuală osteoplastie cu autografe spongioase (placa în *val*)[6].

Placa de *tensiune* transformă forţele de tracţiune în forţe de compresie şi oferă o stabilitate absolută focarului; este indicată în fracturile transversale de olecran.

Osteosinteza cu placă şi şuruburi prezintă o serie de dezavantaje:

- expunerea largă a focarului de fractură;
- întreruperea vascularizaţiei periostale (prin deperiostare) şi intramedulare (datorită şuruburilor care traversează canalul medular);
- vindecare prin calus primar angiogen (greu vizibil radiografic) mai puţin rezistent, în cazul compresiei;
- spongializarea corticalei sub placă prin scurt-circuitarea solicitărilor normale la care este supus osul; după îndepărtarea plăcii există riscul unei fracturi la acest nivel.

O parte din aceste neajunsuri au fost înlăturate prin introducerea unor noi sisteme, mai performante. Placa cu autocompresie şi contact limitat *(Limited Contact Dynamic Compression Plate)* a fost concepută pentru a obţine o ameliorare a circulaţiei periostale, suprafaţa de contact dintre placă şi os fiind mult redusă prin prezenţa unor şanţuri transversale; s-a observat o spongializare mai redusă a corticalei şi creşterea rezistenţei după consolidare, prin formarea unui calus „în punte".

Placa autoblocantă *(Locking Compression Plate)* funcţionează pe principiul unui fixator intern; şuruburile sunt introduse unicortical şi se fixează în placă (autoblocante), ceea ce oferă stabilitate axială şi împotriva unghiulării. Sunt indicate în tratamentul fracturilor metafizare (inclusiv a celor periprotetice), fracturilor pe fond osteoporotic sau pentru a realiza o punte deasupra fragmentelor cominutive[16]. Este posibilă şi implantarea prin tehnici minim-invazive, prin care se reduce deperiostarea fragmentelor şi riscul necrozei osoase.

În prezent, osteosinteza cu placă şi şuruburi este indicată în[6]:

- fracturile ambelor oase ale antebraţului;
- fracturile transversale sau oblice scurte ale humerusului;
- fracturile cominutive ale diafizei femurului;
- fracturile epifizo-metafizo-diafizare.

Osteosinteza centromedulară utilizează tije rigide sau elastice care funcţionează ca şi „atele interne". Prin introducerea lor în canalul medular se obţine o stabilitate

relativă, cu alinierea fragmentelor şi menţinerea lungimii osului, dar fără a controla rotaţia; în mod ideal, aceste tije trebuie să permită acţiunea forţelor de compresie la nivelul focarului de fractură, ceea ce stimulează procesul de vindecare[10].

Avantajele osteosintezei centromedulare sunt:

- diminuarea agresiunii chirurgicale (implantare minim-invazivă);
- respectarea vascularizaţiei periostale şi a hematomului fracturar;
- consolidare prin intermediul unui calus periostal;
- posibilitatea mobilizării precoce, cu reluarea gamei de mişcări articulare;
- reducerea incidenţei infecţiilor postoperatorii.

Osteosinteza cu tijă Küntscher (are formă de treflă pe secţiune) este indicată în:

- fracturile transversale sau oblice scurte (stabile) a diafizei femurului, tibiei şi mai rar a humerusului;
- întârzierile de consolidare şi pseudartrozele cu aceeaşi localizare.

Tija poate fi introdusă prin focarul de fractură (osteosinteză pe focar deschis), în unul din fragmentele fracturare (unde se exteriorizează la extremitatea acestuia), după care se reduce fractura şi tija se introduce şi în al doilea fragment. Osteosinteza centromedulară pe focar închis este posibilă sub control Rtg-Tv şi utilizând masa ortopedică pentru reducere. Aceasta constă în introducerea tijei printr-una din extremităţi, de-a lungul osului fracturat. Pentru o imobilizare mai fermă şi un control mai bun al rotaţiei se utilizează alezajul, care creează un canal medular cu un diametru uniform pe o întindere mai mare. Se recomandă implantarea unei tije cu diametru <1 mm faţă de diametrul ultimului alezor utilizat.

Dezavantajele alezajului sunt[6]:

- îndepărtarea suprafeţei şi vascularizaţiei endosteale (cu risc de necroză osoasă);
- creşterea presiunii intramedulare (de 5-10 ori) şi a căldurii locale (45°-50°C);
- pătrunderea în circulaţie a conţinutului medular (cu risc de embolie grăsoasă).

Din aceste motive se preferă introducerea tijei fără alezaj, dar cu fixare prin zăvorâre; aceasta a permis extinderea indicaţiilor osteosintezei cu tijă şi în:

- fracturile metafizo-diafizare;
- fracturile cominutive;
- fracturile etajate.

Zăvorârea dinamică interesează o singură extremitate a osului fracturat, cea mai apropiată de focarul de fractură. Montajul blochează rotaţia fragmentului zăvorât (insuficient controlată din cauza lărgimii canalului medular) şi permite mobilizarea şi încărcarea imediată, asigurând o compresie interfragmentară intermitentă. Este indicată în fracturile transversale şi oblice scurte din 1/3 proximală sau distală.

Zăvorârea statică este atât proximală, cât şi distală în raport cu focarul de fractură. Montajul neutralizează rotaţia şi telescoparea fragmentelor şi permite mobilizarea imediată, dar nu şi încărcarea completă. Este indicată în fracturile oblice lungi, spiroide, cu fragment intermediar şi cominutive.

Montajul static poate fi dinamizat în cursul evoluţiei unei fracturi, prin suprimarea zăvorârii celei mai îndepărtate extremităţi de focarul de fractură. Dinamizarea, prin compresia intermitentă de la nivelul focarului, grăbeşte consolidarea şi remodelarea calusului.

Alte metode, mai puţin acceptate în prezent, se bazează pe utilizarea tijelor elastice în tratamentul fracturilor diafizare (Rush), fracturilor pertrohanteriene (Ender) sau a broşelor Kirschner în fracturile diafizei sau extremităţii proximale a humerusului (Hackethal).

Fixarea externă

Fixatorul extern este compus dintr-un sistem de ancorare al osului (fişe sau broşe), diferite articulaţii şi un dispozitiv extern de rigidizare (bare sau cercuri). Aplicarea lui se face prin introducerea fişelor sau broşelor, la distanţă, proximal şi distal de focarul de fractură şi stabilizarea acestora la exterior. Pentru fiecare regiune există „zone de siguranţă", în care inserţia elementelor de ancorare nu riscă să producă leziuni ale elementelor vasculo-nervoase.

Există diferite tipuri de fixatoare externe, confecţionate astfel încât să asigure stabilitatea dorită, în funcţie de particularităţile leziunilor. Majoritatea permit ajustarea alinierii, lungimii şi rotaţiei fragmentelor şi după ce au fost aplicate.

Utilizarea fixatorului extern are următoarele indicaţii[10]:

- fracturi deschise cu afectarea extinsă a ţesuturilor moi (tip II şi III Gustilo-Anderson);
- fracturi de bazin, fracturi la polifracturaţi şi politraumatizaţi;
- fracturi cu cominuţie semnificativă;
- fracturi cu pierdere de ţesut osos;
- fracturi sau pseudartroze infectate.

Avantajele fixării externe sunt date de:

- alterarea minimă a vascularizaţiei osoase;
- posibilitatea de corecţie ulterioară (aliniere, compresie, distracţie);
- mobilizarea precoce a articulaţiilor supra- şi subiacente;
- posibilitatea de urmărire în evoluţie a plăgilor şi de realizare a unor intervenţii de chirurgie plastică.

Dezavantajele fixării externe sunt:

- riscul de infecţie la locul de inserţie a fişelor sau broşelor;
- stabilitatea limitată în anumite regiuni (femur);
- riscul de fractură la locul de inserţie al fişelor sau broşelor;
- posibilitatea de instalare a redorilor articulare.

Recuperarea funcţională

Poate mai mult decât în alte specialităţi chirurgicale, recuperarea funcţională are o importanţă majoră în traumatologia aparatului locomotor. Chiar şi cea mai corectă şi stabilă osteosinteză poate rămâne fără un rezultat funcţional adecvat, dacă nu este urmată de o recuperare postoperatorie atentă şi corespunzătoare. Obiectivele reabilitării sunt reducerea edemului local, menţinerea amplitudinii de mişcare a articulaţiilor, refacerea forţei musculare, revenirea la activităţile cotidiene anterioare şi reinserţia socială a pacientului.

Indiferent de metoda de tratament, imediat după imobilizarea fracturii trebuie iniţiat programul de recuperare funcţională, care se realizează prin contracţii izometrice ale muşchilor ce antrenează articulaţiile imobilizate şi prin contracţii izotonice ale muşchilor ce acţionează asupra articulaţiilor rămase libere. Dacă nu a fost necesară

imobilizarea gipsată, articulaţiile adiacente focarului de fractură sunt mobilizate, pe măsură ce o permite vindecarea părţilor moi.

În deficitele neurologice, unde apar atitudini vicioase ale segmentelor de membru, se vor utiliza atele de imobilizare în poziţie fiziologică pentru a evita instalarea contracturilor. Mobilizarea cât mai precoce a pacientului este benefică, cu atât mai mult cu cât vârsta este mai înaintată. În fracturile membrului inferior, încărcarea postoperatorie este limitată de tipul fracturii şi osteosintezei, starea generală a pacientului, şi devine progresivă pe măsură ce fractura se stabilizează ca urmare a procesului de consolidare. La aceasta se adaugă procedee de kineto-, hidro- şi ergoterapie. Pacienţii cu leziuni severe sau extensive pot beneficia de pe urma unui program de reabilitare în cadrul unui centru specializat.

Bibliografie

1. Denischi A. Leziuni traumatice ale scheletului. In: Proca E (ed) Tratat de Patologie Chirurgicală, vol III. Editura Medicală, Bucureşti, pp 188-226, 1988.
2. Anwar R., Tuson K.W.R., Khan S.A. Part I - General Principles. In: Classification and diagnosis in orthopaedic trauma. Cambridge University Press, Cambridge; New York, pp 1-7, 2008.
3. Corso P., Finkelstein E., Miller T., Fiebelkorn I., Zaloshnja E. Incidence and lifetime costs of injuries in the United States. Injury prevention: journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention 12 (4):212-218. doi:10.1136/ip.2005.010983, 2006.
4. Court-Brown C.M., Aitken S.A., Forward D., O'Toole R.V.I. The Epidemiology of Fractures. In: Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW (eds) Rockwood and Green's fractures in adults, vol I. 7th edn. Wolters Kluwer Health/Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp 54-84, 2010.
5. Nayagam S. Principles of Fractures. In: Solomon L, Warwick D, Nayagam S (eds) Apley's system of orthopaedics and fractures. 9th edn. Hodder Arnold, London, pp 687-692, 2010.
6. Antonescu D.M. Patologie - aspecte generale. In: Antonescu DM (ed) Patologia Aparatului Locomotor, vol I. Editura Medicală, Bucureşti, pp 243-287, 2006.
7. Wescott D.J. Biomechanics of bone trauma. In: Siegel JA, Saukko PJ (eds) Encyclopedia of Forensic Sciences. 2 edn. Elsevier, New York, 2013.
8. Antonescu D.M. Fracturile diafizare ale oaselor lungi. In: Angelescu N (ed) Patologie Chirurgicală, vol I. Editura Celsius, Bucureşti, pp 72-103, 2003.
9. Ruedi T.P., Buckley R., Moran C AO Principles of Fracture Management, 2 edn. Thieme Medical Publishers, New York, pp 1-136, 337-445, 2007.
10. Buckley R., Page J.L. (2013) General Principles of Fracture Care. http://emedicine.medscape.com/. Accessed Apr 28 2015.
11. Egol K.A., Koval K.J., Zuckerman J.D. Upper Extremity Fractures and Dislocations. In: Handbook of Fractures. 5th edn. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, pp 133-301, 2015.
12. Ashton H. The effect of increased tissue pressure on blood flow. Clinical orthopaedics and related research (113):15-26, 1975.
13. OrthopaedicsOne Nerve injury - Seddon-Sunderland classification. Orthopaedics One Articles. http://www.orthopaedicsone.com/x/64AXBQ. Accessed Apr 19, 2012, 2015.
14. Pugh K.J., Rozbruch S.R. Nonunions and Malunions. In: Baumgaertner MR, Tornetta PI (eds) Orthopaedic Knowledge Update: Trauma 3. Orthopaedic Specialty S. Amer Academy of Orthopaedic, pp 115-130, 2005.
15. Court-Brown C., Dunbar R.P.J., Gardner M.J. Principles of Treatment. In: Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW (eds) Rockwood and Green's fractures in adults, vol I. 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 125-491, 2010.
16. Wagner F., Frigg R. AO Manual of Fracture Management: Internal Fixators. Thieme Medical Publishers, New York, 2006.

CAPITOLUL XV

OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE

48. CONSULTAȚIA PRENATALĂ, SFATUL GENETIC, DIAGNOSTICUL DE SARCINĂ

48.1. CONSULTAȚIA PRENATALĂ

Doru Anastasiu

Obiectivul principal al obstetricii moderne este reducerea riscului matern şi fetal perinatal şi asigurarea integrităţii complete pentru mamă şi făt în timpul naşterii printr-o creştere a securităţii acesteia.

Obiectivele consultaţiei prenatale sunt următoarele:

- menţinerea femeii gravide în cea mai bună stare de sănătate şi urmărirea modificărilor adaptative de sarcină în vederea actului naşterii;
- recunoaşterea precoce a patologiei anomaliilor şi complicaţiilor ce pot surveni în cursul sarcinii şi ce pot complica actul naşterii;
- naşterea la termen a unui făt eutrofic, fără nici un handicap cu posibilităţi normale de dezvoltare fizică şi psihică;
- pregătirea psihoprofilactică a gravidei în vederea înlăturării fricii de sarcină şi naştere;
- reintegrarea în societate a femeii după terminarea perioadei puerperale într-o perfectă stare de sănătate, aptă de muncă şi de o nouă procreaţie[1, 2].

Consultaţia prenatală a gravidei cu evoluţie fiziologică este acordată de medicul de familie care cunoaşte antecedentele familiale şi patologice ale femeii şi care are obligaţia de a selecta şi îndruma către medicul specialist pentru dispensarizare, gravida cu risc obstetrical crescut. Pentru gravida cu risc obstetrical crescut trebuie acordată o consultaţie prenatală diferenţiată[3], prin care supravegherea şi urmărirea acesteia să beneficieze de un consult interdisciplinar adecvat riscului obstetrical şi îndrumarea lor pentru naştere într-o unitate spitalicească bine dotată, adecvată pentru a răspunde acestor necesităţi. Încă de la prima consultaţie prenatală trebuie depistaţi şi îndepărtaţi (dacă

BIBLIOTECA UNIVERSITY LIBRARY

este posibil) factorii favorizanţi ai naşterii premature şi calcularea riscului de naştere prematură la fiecare gravidă.

În privinţa ritmicităţii consultaţiei prenatale, în baza recomandării Ministerului Sănătăţii şi a ultimelor indicaţii ale Institutului de Ocrotire a Mamei şi Copilului, frecvenţa consultaţiilor prenatale este după cum urmează:

- consultaţie prenatală lunar până la 28 de săptămâni de gestaţie;
- două consultaţii lunar între a 28-a şi a 40-a săptămână de gestaţie.

În sarcina cu evoluţie patologică numărul şi frecvenţa consultaţiilor sunt adaptate de la caz la caz.

I.1. Prima consultaţie prenatală. Luarea în evidenţă a gravidei

Prima consultaţie prenatală este consultaţia prin care se stabileşte diagnosticul de sarcină, cu care ocazie se efectuează şi luarea în evidenţă a gravidei.

Conţinutul primei consultaţii prenatale are ca obiective[4, 5]:

- verificarea diagnosticului de sarcină şi a stării aparatului genital;
- stabilirea bilanţului stării de sănătate generale a femeii;
- cunoaşterea condiţiilor familiale şi de muncă ale gravidei;
- selectarea încă de la început a cazurilor (sarcină fiziologică sau sarcină cu risc obstetrical crescut).

Fişa de consultaţie medicală a gravidei ce se întocmeşte cu această ocazie trebuie să cuprindă următoarele date:

1. Date personale, ce se referă la vârsta gravidei, ocupaţie, domiciliu, loc de muncă, date privind starea civilă şi date despre soţ.

2. Anamneza completă:

- *antecedente eredo-colaterale:* boli genetice, eventualele cazuri de gemelaritate, malformaţii, existenţa în familie a unor bolnavi de TBC, sifilis, HIV, boli cu potenţial infectant;
- *antecedente personale fiziologice:* aduc date referitoare la pubertate, menarha, caracterul ciclului menstrual (ritmicitate, flux, dureri), importante în aprecierea vârstei gestaţionale a sarcinii;
- *antecedente personale patologice* medicale şi chirurgicale: se vor reţine acelea care pot avea o influenţă directă asupra sarcinii, cum ar fi: rubeola, toxoplasmoza, nefropatiile, infecţiile urinare, HTA, obezitatea, boala varicoasă, bolile endocrine, HIV, TBC, epilepsia, precum şi date despre eventualele stări de dependenţă: alcoolism cronic, tabagism, droguri, narcotice şi consum de cafea[6];
- *antecedente obstetricale:* interesează numărul de naşteri anterioare, felul în care a decurs naşterea (naturală, prin operaţie cezariană sau manevre obstetricale), greutatea feţilor la naştere, starea actuală a feţilor, precum şi date privind modul în care a decurs sarcina, eventualele complicaţii, lehuzia şi modul de alimentaţie al nou-născutului; avorturi spontane (numărul acestora, vârsta gestaţională la care au avut loc), avorturi provocate, naşteri premature (numărul, vârsta gestaţională la care au avut loc), sarcina cu termen depăşit (mai ales în cazurile de accidente fetale la naştere), feţi morţi antepartum, malformaţii fetale;
- *antecedente ginecologice:* sterilitate primară sau secundară tratată medicamentos sau chirurgical, sau dacă sarcina a fost obţinută în urma FIV cu embriotransfer sau

în urma unei inseminări artificiale. În acelaşi timp, trebuie consemnate eventualele intervenţii chirurgicale pe sfera ginecologică în urma cărora rezultă un uter cicatriceal (operaţie de corectare a unei malformaţii congenitale uterine, miomectomie, miometrectomie), precum şi la nivelul colului uterin şi perineului.

3. Examenul general pe aparate şi sisteme se va efectua respectând în totalitate criteriile semiologice şi vizează depistarea unei patologii existente în momentul examinării gravidei, patologie ce ar putea duce la o creştere a riscului.

4. Examenul obstetrical se începe prin consemnarea datei primei zi a ultimei menstruaţii, stabilirea vârstei gestaţionale cu precizarea datei probabile a naşterii.

Examenul ginecologic complet se va efectua începând cu inspecţia regiunii vulvare şi examenul cu valve al colului şi vaginului, cu care ocazie se va preleva din secreţia vaginului pentru examenul citobacteriologic.

Examenul digital (tuşeul vaginal) stabileşte mărimea, forma şi consistenţa uterului, starea colului şi a anexelor, configuraţia bazinului şi a părţilor moi ale filierei pelvi-genitale, precum şi a celorlalte semne clinice ale sarcinii, în acelaşi timp făcând aprecieri asupra concordanţei vârstei gestaţionale cu mărimea uterului.

Examenul genital poate identifica o serie de factori de risc, cum ar fi:

- prolapsul genital, predominant la mari multipare
- anomalii ale vaginului sau vulvei care deformează canalul de naştere (septuri vaginale, chisturi şi cicatrice vaginale, tumori praevia, condilomatoză vaginală şi a colului uterin);
- tumori cervicale sau cicatrice ale colului uterin, o insuficienţă cervico-istmică;
- malformaţii congenitale ale uterului;
- cancer al colului uterin;
- tumori anexiale (chisturi cu diametrul peste 5 cm);
- vicii ale bazinului osos

5. Investigaţii obligatorii la luarea în evidenţă

a) *determinarea grupului sanguin şi a Rh-ului.* În caz că gravida are Rh-ul negativ, este obligatorie determinarea Rh-ului şi la soţ pentru investigarea posibilităţii de izoimunizare. În caz de anticorpi absenţi, repetarea dozării anticorpilor se face la 28–36 săptămâni de amenoree (la 28 săptămâni de amenoree se administrează o doză de 300 g de imunoglobulină specifică anti-D)[7].

b) *explorările hematologice:* hemoleucogramă, glicemie, evaluarea funcţiei renale şi hepatice, evaluarea funcţiei tiroidiene

c) *explorări serologice pentru boli infecţioase:* VDRL, HIV, hepatita B şi C, complexul TORCH

d) *examenul sumar de urină şi urocultură*

e) *examenul bacteriologic al secreţiei vaginale*

f) un *examen ecografic* efectuat în primul trimestru de sarcină este util atât pentru aprecierea vârstei gestaţionale, cât şi pentru descoperirea precoce a unor malformaţii.

Concluzionarea primului consult prenatal de luare în evidenţă a gravidei se face prin calcularea scorului de risc Coopland (tabelul 48.1)[8] şi a coeficientului de risc de naştere prematură Papiernik[3, 9].

Existenţa unui coeficient de risc al naşterii premature cuprins între 5-10 ce corespunde unui potenţial de naştere prematură sau a unui coeficient mai mare decât 10,

corespunzător unui risc sigur de naştere prematură, obligă la considerarea acestei gravide ca şi gravidă cu risc obstetrical crescut şi la o dispensarizare a acesteia ca atare (tabelul 48.2).

Tabelul 48.1. Formular de evaluare a riscului crescut (după Coopland - scor Coopland)

Istoric reproductiv	**Condiţii medicale sau chirurgicale asociate**	**Sarcina actual**
1	2	3
Vârsta <16 ani = 1 16-35 ani = 0 >35 ani = 2	Chirurgie ginecologică în antecedente = 1	Sângerare <20 săpt. = 1 >20 săpt. = 3
Paritatea 0 = 1 1-4 = 0 >5 = 2	Boală renală cronică = 1	Anemie (<10 g) = 1 Postmaturitate = 1
Două sau mai multe avorturi sau istoric de infertilitate = 1	Diabet gestaţional (A) = 1	HTA = 1 Rupere prematură de membrane = 2
Hemoragie postpartum sau extracţie manuală de placentă = 1	Clasa B sau peste (diabet) = 3	Polihidramnios = 2 IUGR = 3
Copil >4000 g = 1 Copil <2500 g = 1	Boală cardiacă = 3	Sarcină multiplă = 3
Toxemie sau hipertensiune = 2	Alte tulburări medicale semnificative	Prezentaţie pelviană sau prezentaţii vicioase = 3
Operaţie cezariană în antecedente = 2	(scor 1-3 în funcţie de severitate)	Izoimunizare Rh = 3
Travaliu anormal sau dificil = 2		
Total - Scor total - (Suma celor trei coloane)	Total - Risc uşor Risc mediu Risc sever	Total - 0-2 3-6 7 sau peste 7

CRNP <5 = fără risc de naştere premature; CRNP 5–10 = risc potenţial de naştere prematură; CRNP >10 = risc sigur de naştere prematură

I.2. Consultaţia prenatală în trimestrul II (săptămâna 16-28)

Are drept scop de a aprecia starea generală a gravidei, evoluţia sarcinii în intervalul scurs de la ultima consultaţie prenatală, acomodarea femeii la noile condiţii date, semnalarea unor eventuale acuze ale gravidei, efectuarea de aprecieri asupra condiţiilor de viaţă şi de muncă şi respectarea de gravidă a condiţiilor de igienă stabilite, precum şi semnalarea principalelor modificări adaptative a organismului femeii la situaţia de gestaţie.

Din trimestrul II de sarcină, conţinutul consultaţiei prenatale cuprinde:

- măsurarea greutăţii gravidei urmărind curba ponderală, avându-se în vedere o creştere progresivă şi uniformă a acesteia
- măsurarea înălţimii fundului uterin şi a circumferinţei abdominale, creşterea săptămânală cu aproximativ un cm fiind considerată satisfăcătoare între săptămânile 20-34 de gestaţie.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Tabelul 48.2. Coeficient de risc al naşterii premature (după Papiernik)

Puncte				
1	2 copii sau mai mulţi fără ajutor familial Nivel social economic scăzut	Chiuretaj la un scurt interval după naşterea precedentă	Munca în afară	Oboseală obişnuită Creşterea excesivă în greutate
2	Sarcină nelegitimă Mai puţin de 20 de ani Mai mult de 35 de ani	Chiuretaje	Mai mult de 3 etaje fără lift Mai mult de 10 ţigări pe zi	Creşterea în greutate cu mai puţin de 5 kg Albuminurie Hipertensiune +130 +80
3	Nivel social economic foarte scăzut Talie sub 1,55 m Greutate sub 45 de kg	Chiuretaje; uter cicatriceal	Deplasări zilnice lungi Efort neobişnuit Muncă obositoare Călătorii lungi	Scădere în greutate faţă de consultaţia precedentă. Capul jos. Segmentul inferior format. Pelviană la 7 luni
4	Vârsta sub 18 ani	Pielonefrită		Metroragii în trimestrul al II-lea. Col scurt. Col dehiscent. Uter contractil
5		Malformaţii uterine 1 avort tardiv 1 naştere prematură		Sarcină gemelară. Placentă praevia Hidramnios

CRNP <5 = fără risc de naştere premature; CRNP 5-10 = risc potenţial de naştere prematură; CRNP >10 = risc sigur de naştere prematură

- data perceperii primelor mişcări fetale
- de la 24 de săptămâni de gestaţie se notează frecvenţa şi calitatea bătăilor cordului fetal.

I.3. Consultaţia prenatală în trimestrul III de sarcină (28-40 de săptămâni)

Consultaţia prenatală din trimestrul III de sarcină trebuie acordată de către medicul specialist indiferent dacă gravida are o sarcină fiziologică sau cu risc obstetrical crescut.

În această perioadă se realizează un bilanţ al stării de sănătate al gravidei, cu care ocazie se repetă o serie de examene paraclinice, printre care obligatorii sunt:

- hemoleucograma;
- glicemia;
- examenul bacteriologic al secreţiei vaginale;
- examenul sumar de urină şi urocultură;

La fiecare consultaţie prenatală din trimestrul III de sarcină se urmăresc aceleaşi elemente ca şi în trimestrul al doilea (TA, puls, greutate şi curba ponderală, prezenţa edemelor). Creşterea şi bunăstarea fetală, prezentaţia, cantitatea de lichid amniotic şi aspectul placentei sunt evaluate cu ajutorul examenului ecografic[10].

Asocierea unei cardiotocografii efectuate antepartum cu un examen ultrasonografic creionează profilul biofizic al fătului (scor Manning)[11].

48.2. SFATUL GENETIC

Marius Biriș, Ciprian Crișan, Dan Păscuț

Sfatul genetic are drept scop oferirea unui suport medical cuplului, discutarea cauzelor unor probleme genetice, riscul de recurenţă al unor afecţiuni sau posibilitatea prevenirii lor.

În domeniul obstetrical, sfatul genetic se poate acorda:
- preconcepţional
- prenatal
- postnatal

Preconcepţional, sfatul genetic este solicitat de partenerii unui cuplu în următoarele circumstanţe:
- infertilitate
- antecedente de avorturi spontane
- sarcini oprite în evoluţie
- antecedente făt mort
- naştere copil cu defecte congenitale
- antecedente eredo-colaterale de anomalii congenitale sau boli ereditare
- vârsta maternă peste 34 de ani
- consanguinitate[12].

Prenatal, sfatul genetic cuprinde:
- examinarea **fenotipului fetal** - prin echografie obstetricală - depistarea de malformaţii fetale, markeri ecografici (translucenţă nucală, os nazal, doppler cardiac, unghi facial), decelarea restricţiei de creştere intrauterină;
- examinarea **genotipului fetal** – cariotipul fetal efectuat după biopsia de vilozităţi coriale, amniocenteză, cordocenteză, depistarea celulelor fetale în sângele matern.

Testele din sângele matern au rolul de a încadra sarcina respectivă într-o anumită grupă de risc, în special în ceea ce priveşte defectele de tub neural, trisomia 21 (sindromul Down) – cut off 1/250, trisomia 18 (sindromul Edwards) - cut off 1/100 şi trisomia 13 (sindromul Patau) – cut off 1/100, riscul de a dezvolta hipotrofie ulterioară
- dublu test - PAPP-A, βHCG - se efectuează între 10-14 săptămâni de sarcină
- triplu test - α-fetoproteina, βHCG, estriol - se efectuează între 15-18 săptămâni de sarcină
- cvadruplu test - α-fetoproteina, βHCG, estriol, inhibina A - se efectuează între 15-18 săptămâni de sarcină[13]. Un rezultat care depăşeste cut off-ul încadrează sarcina într-o grupă de risc crescut, diagnosticul urmând a fi precizat prin efectuarea cariotipului fetal după biopsia de vilozităţi coriale, amniocenteză sau cordocenteză.

Tehnicile invazive de diagnostic prenatal sunt următoarele (figura 48.1)[14]:
- amniocenteza;
- biopsia vilozităţilor coriale;
- biopsia placentară;

BCU TIMIȘOARA UNIVERSITY LIBRARY

- recoltarea sângelui fetal;
- biopsia embrionară preimplantaţională.

Amniocenteza

Celulele fetale din lichidul amniotic pot fi studiate pentru:
- diagnosticul genetic al anomaliilor cromozomiale;
- determinarea cariotipului fetal;
- diagnosticul genetic al tulburărilor metabolice (analiza ADN);
- stabilirea grupei sanguine prin PCR (polymerase chain reaction).

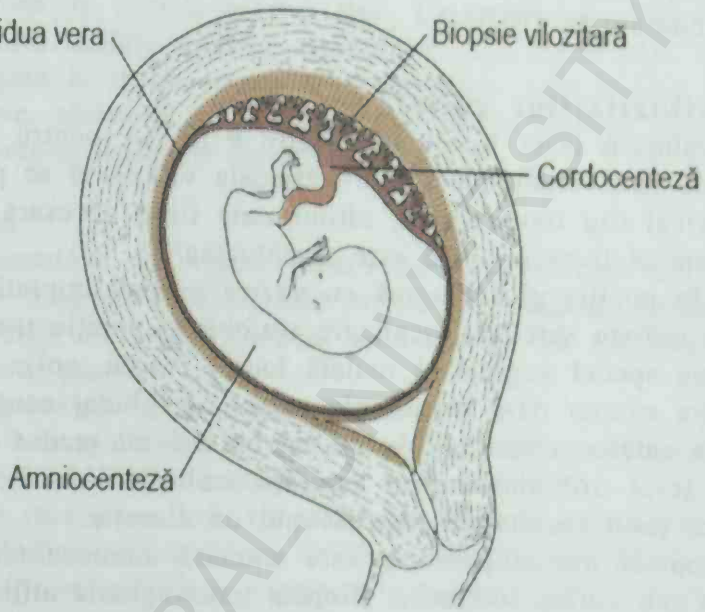


Figura 48.1. Metode de diagnostic prenatal.

Depistarea anomaliilor cromozomiale se face la gravidele cu[15]:
- vârsta ≥35 de ani (risc de nondisjuncţie meiotică cu trisomie fetală);
- antecedente familiale sau personale de boli genetice;
- copii cu retardare mintală sau anomalii cromozomiale;
- rezultate anormale ale unor teste neinvazive de screening genetic.

Amniocenteza genetică vizează depistarea anomaliilor cromozomiale şi metabolice fetale şi se practică de la 15 SA. Ea trebuie practicată cât mai devreme, pentru a permite avortul terapeutic.

Tehnica amniocentezei este următoarea[15]:
- stabilirea ecografică a locului de puncţie amniotică;
- menţinerea poziţiei sondei şi îndepărtarea surplusului de gel;
- dezinfecţia pielii abdominale cu o soluţie antiseptică iodată;
- anestezia locală a peretelui abdominal;
- introducerea unui ac de puncţie lombară la 4 cm în faţa sondei;
- scoaterea mandrenului şi ataşarea unei seringi pentru aspirare;
- aspirarea a 20 ml de lichid amniotic (1 ml/săptămână de sarcină);

BCU "CAROL I" CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

- scoaterea acului şi analiza activităţii cardiace fetale;
- examinarea macroscopică a lichidului amniotic (sânge, meconiu);
- analiza citogenetică (clasică, în cultură sau prin metoda FISH).

Riscurile amniocentezei standard sunt următoarele[15]:
- avort (risc nesemnificativ);
- bradicardie sau leziune fetală (tehnică deficitară);
- contracţii uterine, amnionită (puncţii multiple);
- hemoragie şi pierdere de lichid amniotic (2%);
- crampe abdominale (10,3%).

Biopsia vilozităţilor coriale

Metoda recoltează ţesut trofoblastic între 9-13 SA pentru a depista unele anomalii cromozomiale sau metabolice fetale[4]. Biopsia vilozitară se poate efectua transabdominal, transcervical sau transvaginal, ultima cale fiind necesară în uterul retroversat.

Tehnica biopsiei transcervicale este următoarea[15]:
- pacientă în poziţie ginecologică cu vezica parţial umplută;
- ecografie (vârsta sarcinii, localizare trofoblast, poziţie uter, făt viu);
- introducere specul vaginal şi toaletă locală (vagin, col);
- introducere cateter de-a lungul placentei, sub ghidaj ecografic;
- ataşare la cateter a seringii de 20 ml cu 2-5 ml mediu de cultură;
- extracţie ţesut trofoblastic prin aspiraţii multiple (10-15);
- examinare ţesut recoltat la microscopul de disecţie.

Tehnica biopsiei transabdominale este similară amniocentezei, acul fiind inserat până la trofoblast sub ghidaj ecografic. Biopsia transvaginală utilizează un ac de 35 cm inserat prin fundul de sac vaginal posterior, cu ghidaj ecografic. Un specimen adecvat conţine cel puţin 5 mg de ţesut (sunt necesare 10-20 mg). Dacă ţesutul este insuficient, se repetă procedura cu alt cateter, dar puncţiile repetate cresc riscurile asociate. După efectuarea procedurii, se documentează activitatea cardiacă embrionară şi se supraveghează gravida timp de 30 de minute[15].

Contraindicaţiile sunt următoarele:
- izoimunizare maternă (creşte titrul de anticorpi), obezitate;
- interpunere de anse intestinale sau miom uterin (ecografie);
- herpes genital, cervicită acută, stenoză cervicală.

Riscurile biopsiei vilozităţilor coriale sunt următoarele:
a) avort (0,5-1%, indiferent de calea de acces);
b) malformaţii ale membrelor (biopsie sub 9 săptămâni):
- longitudinale (radiale, ulnare, tibiale, fibulare);
- transversale (defecte de tip amputaţie);
c) hipogenezie oromandibulară;
d) sângerare vaginală (12,2% în biopsia transcervicală);
e) oligohidramnios (0,2-2,7%), care, invariabil, produce avort.

BCU "VICTOR BABEŞ" UNIVERSITY LIBRARY

În biopsia vilozităţilor coriale, sângele fetal trece, frecvent, în circulaţia maternă, pasajul fiind mai rar în amniocenteză. Deci, în izoimunizare este preferată amniocenteza, iar în cazul incompatibilităţii Rh, fără izoimunizare, biopsia vilozitară, după care se va administra imunoglobulină anti-Rh[15].

Defectele membrelor fetale pot interesa 3-4 extremităţi şi, de aceea, se recomandă evitarea biopsiei vilozitare sub 9 săptămâni de gestaţie, deşi a fost raportată o rată crescută a defectelor şi după 10 săptămâni, dar acestea par mai puţin severe. Nu este, încă, rezolvată controversa privind riscul malformaţiilor după biopsie şi, de aceea, gravidele trebuie informate asupra acestui risc. De asemenea, este neclar modul prin care biopsia vilozităţilor coriale produce malformaţii ale membrelor. Se pare că biopsia perturbă aportul sanguin în unele segmente embrionare, cele distale fiind mai vulnerabile. Prin embrioscopie, efectuată înainte de avort electiv, au fost constatate, după multe biopsii, leziuni hemoragice cutanate fetale[3].

Cordocenteza

Termenii cordocenteză de origine greacă sau funipunctură de origine latină sunt folosiţi în Europa, în timp ce în SUA este preferată sintagma „percutaneous umbilical blood sampling" (PUBS). Se poate executa numai după 16 săptămâni şi are ca scop obţinerea de sânge fetal pur[15].

Indicaţiile cordocentezei sunt următoarele[15]:

- coagulopatii, hemoglobinopatii fetale (analiză ADN neinformativă);
- sindrom de imunodeficienţă combinată severă fetală;
- infecţii fetale (toxoplasmoză, rubeolă, varicelă, citomegalovirus);
- echilibru acido-bazic şi obţinere rapidă a cariotipului fetal;
- monitorizare incompatibilitate sanguină materno-fetală;
- hidrops fetal non-imun, trombocitopenie fetală izoimună.

Fătul cu trombocitopenie izoimună are un risc crescut de hemoragie cerebrală. Dacă se confirmă trombocitopenia, fătul e transfuzat, iar mamei i se administrează corticoizi şi imunoglobuline. Metoda permite şi transfuzia intrauterină a fătului, dar nu este indicată în trombocitopenia autoimună, care are complicaţii reduse.

Tehnica cordocentezei presupune[15]:

- depistarea ecografică a inserţiei placentare a cordonului ombilical;
- pregătirea câmpului abdominal ca pentru amniocenteză;
- introducerea acului într-un vas ombilical vizualizat în ax longitudinal;
- aspirarea a 0,5 ml de sânge (seringă heparinizată), care se înlătură;
- extragerea a 0,5-3 ml de sânge într-o nouă seringă heparinizată;
- supravegherea ecografică a locului puncţiei, după extragerea acului;
- administrarea imunoglobulinei anti-Rh la pacientele Rh-negative.

Acul trece prin placentă, dacă este inserată anterior, iar în inserţia posterioară sau fundică a placentei, acul traversează cavitatea amniotică, până la 1-2 cm de inserţia placentară a cordonului ombilical. Dacă placenta este posterioară, inserţia placentară a cordonului nu e accesibilă, fiind necesară abordarea inserţiei fetale a cordonului ombilical sau a unei anse izolate. Vasul abordat (arteră sau vena ombilicală) este identifi-

cat prin injecţia serului fiziologic, care produce o turbulenţă, ce se îndreaptă spre placentă, în cazul arterei sau distal de placentă, în cazul venei ombilicale.

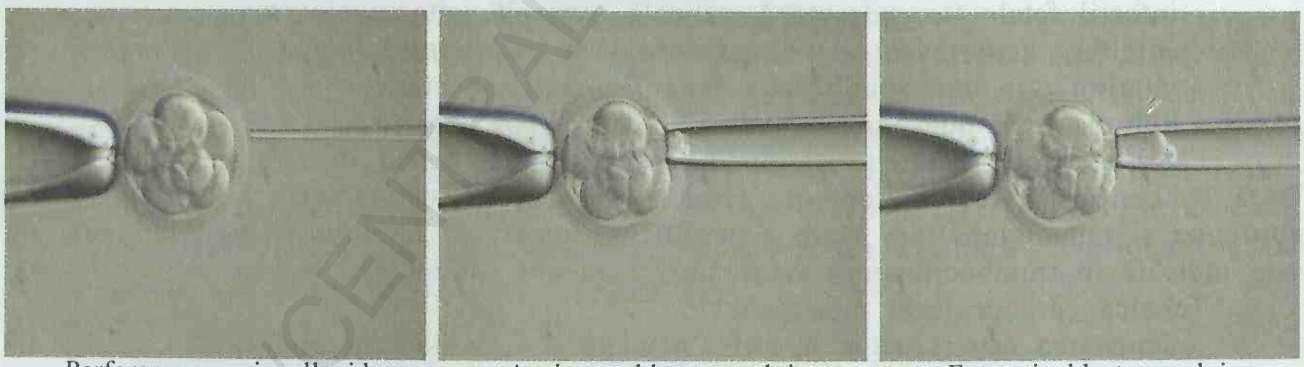
Riscurile sunt următoarele[15]:
- bradicardie fetală, de obicei, pasageră (10%);
- hemoragie din cordonul ombilical (2-41%);
- agravarea izoimunizării materne;
- pierderea sarcinii (2,7%).

Sângerarea cordonului ombilical e mai frecventă, dacă se abordează vasul prin cavitatea amniotică, dar durează puţin şi, rar, periclitează fătul. Traversarea placentei trebuie evitată în caz de imunizare maternă instalată, deoarece hemoragia feto-maternă poate agrava sensibilizarea maternă.

Biopsia embrionară preimplantaţională

Progresele tehnicilor de reproducere umană asistată au făcut posibile studiile genetice şi în perioada preimplantaţională. Prin micromanipulare, poate fi separat din preembrion un singur blastomer şi supus diagnosticului genetic, fără afectarea dezvoltării embrionului (omnipotenţa blastomerelor).

Tehnica permite testarea oului obţinut in vitro înainte de a fi transferat intrauterin. Pe lângă diagnosticul unor boli metabolice, poate fi determinat sexul embrionului, informaţie importantă în cazul bolilor genetice legate de sex. Preembrionul este stabilizat sub microscopul de disecţie prin aspirare cu o pipetă, iar cu alta, se incizează zona pellucida şi se aspiră un blastomer, care este, apoi, extras cu o pipetă de biopsie (figura 48.2)[14].



Perforarea zonei pellucida | Aspirarea blastomerului | Extracţia blastomerului

Figura 48.2. Extracţia blastomerului pentru biopsie.

Postnatal, sfatul genetic este solicitat în special când[12]:
- testele screening neonatale indică existenţa unei boli genetice
- nou-născutul prezintă anomalie cromozomială nebalansată
- nou-născutul prezintă dismorfii somatice şi disfuncţionalităţi organice
- făt născut mort.

Posibilităţile de **prevenire a patologiei genetice** sunt reduse. Evitarea expunerii la orice factor teratogen (alimentar, medicamentos, radiaţii) şi administrarea de acid folic 5 mg/zi preconcepţional şi în trimestrul I de sarcină, sunt singurele măsuri eficiente în prevenirea anomaliilor de tub neural.

48.3. DIAGNOSTICUL DE SARCINĂ

Dan Păscuţ

Epidemiologie

Diagnosticul de sarcină începe, de obicei, atunci când o femeie aflată la vârsta reproductivă se prezintă la consultaţie cu simptome de sarcină şi/sau cu un test rapid de sarcină pozitiv.

În 2006 rata fertilităţii femeilor cu vârsta cuprinsă între 15– 44 de ani a fost de 68,5 naşteri de feţi vii/1000 de femei. Au fost aproximativ 367.000 de naşteri în 2005 şi 378.000 naşteri în 2010 constituind o rată a naşterii în România de aproximativ 10/1000 de locuitori[16].

Diagnostic

Există mai multe metode pentru a obiectiva prezenţa unei sarcini în funcţie de stadiul dezvoltării acesteia.

1. Examinarea clinică
2. Teste biochimice
3. Investigaţii imagistice.

1. Folosind *examinarea clinică,* semnele şi simptomele care indică diagnosticul de sarcină sunt împărţite în 3 categorii: pozitive, probabile şi prezumtive (tabelul 48.3)[17].

Tabelul 48.3. Redarea schematică a semnelor de sarcină

Semne pozitive de sarcină	Semne probabile de sarcină	Semne şi simptome prezumtive de sarcină
• Prezenţa activităţii cardiace fetale • Prezenţa mişcărilor active fetale	• Mărirea abdomenului • Modificările uterului şi ale colului uterin • Palparea fătului • Contracţiile Braxton Hicks	• Amenoreea • Modificări ale sânilor • Congestia vaginului • Modificări tegumentare • Tulburări digestive • Tulburări neuropsihice • Tulburări urinare • Percepţia mişcărilor active fetale

Semne pozitive de sarcină

• Prezenţa activităţii cardiace fetale

Pentru obiectivarea activităţii cardiace fetale se foloseşte stetoscopul obstetrical şi este posibilă din săptămâna a 17-a de sarcină.

Urechea examinatorului se aplică pe stetoscopul obstetrical monoauricular, care se fixează perpendicular pe suprafaţa abdomenului gravidei, iar printr-o apăsare moderată îndepărtăm lama de lichid amniotic ce se interpune între peretele matern şi toracele fătului. Focarul de ascultaţie maximă a bătăilor cordului fetal este situat:

- în prezentaţie craniană, de partea spatelui fetal, pe linia spino-ombilicală, la unirea 1/3 superioare cu cele 2/3 inferioare;

BCU "VICENTIU BABEŞ" UNIVERSITY LIBRARY

- în prezentaţie facială, focarul de ascultaţie este foarte aproape de urechea noastră, în acelaşi punct, dar de partea opusă spatelui fetal;
- în aşezarea transversă, bătăile cordului fetal se ascultă paraombilical, la câţiva centimetri, pe linia mediană, aproape de extremitatea cefalică a fătului;
- în prezentaţie pelviană, de partea spatelui, supraombilical şi paraombilical;
- în sarcina gemelară, decelăm 2 focare de ascultaţie distincte, la o oarecare distanţă unul de altul.

Zgomotele cordului fetal sunt regulate, bine bătute, ritmice şi au un caracter pendular (ritm embriocardiac). Frecvenţa medie este de 140 b/min (120-160 bătăi/min). Trebuie diferenţiate zgomotele cardiace fetale de alte zgomote sau sufluri:
- materne: sufluri uterine sau aortice (sunt sincrone cu pulsul matern)
- fetale: sufluri funiculare (sincrone cu bătăile cordului fetal)

• Prezenţa mişcărilor active fetale

Începând cu vârsta gestaţională de 20 de săptămâni, mişcările fetale pot fi percepute intermitent prin peretele abdominal matern.

Semne probabile de sarcină

• Mărirea abdomenului

Creşterea progresivă a uterului poate fi urmărită în timpul sarcinii, iar înălţimea uterului poate fi folosită pentru a estima vârsta gestaţională.

La 12 săptămâni de amenoree, fundul uterin se palpează deasupra simfizei pubiene. La 16 săptămâni fundul uterin se află la jumătatea distanţei dintre simfiză şi ombilic, ajungând la nivelul ombilicului la 20 de săptămâni. La 36 de săptămâni de gestaţie fundul uterin atinge apendicele xifoid unde poate rămâne până la începerea travaliului la multipare. La primare fundul uterin coboară cu 2 cm sub apendicele xifoid la termen.

• Modificările uterului şi ale colului uterin

Pe parcursul sarcinii forma uterului suferă modificări, conturul lui devenind globulos.
- semnul Piskacek = când implantarea are loc în apropierea cornurilor uterine, la palparea uterină se constată dezvoltarea mai accentuată a cornului uterin în care s-a nidat oul, uterul devenind asimetric;
- semnul Hegar = înmuierea istmului uterin după 6 săptămâni de gestaţie;
- semnul McDonald = creşterea mobilităţii corpului uterin faţă de istm;
- semnul Goodell = înmuierea colului uterin, care îşi modifică consistenţa (la femeia negravidă colul are consistenţa vârfului nasului, iar la femeia gravidă colul are consistenţa buzelor);
- semnul Holzapfel = datorită consistenţei păstoase uterul gravid scapă cu greu din mână, faţă de cel negravid care alunecă între degete ca sâmburele de cireaşă[18];

• Palparea fătului

Palparea permite stabilirea diagnosticului de prezentaţie, poziţie sau de sarcină multiplă. La multipare, fătul poate fi palpat cu uşurinţă comparativ cu nuliparele datorită relaxării musculaturii abdominale.

Tehnica palpării obstetricale, descrisă de Leopold, efectuată cu examinatorul aşezat în dreapta gravidei este compusă din următorii 4 timpi:

- timpul 1: identifică partea fetală aflată la nivelul fundul uterin
- timpul 2: localizează spatele fetal (în flancul stâng sau drept) şi stabileşte diagnosticul de poziţie
- timpul 3: constă în palparea segmentului inferior şi determină partea prezentă a fătului şi mobilitatea ei deasupra strâmtorii superioare
- timpul 4: prin aplicarea mâinilor examinatorului simetric la dreapta şi la stânga abdomenului inferior se stabileşte diagnosticul de prezentaţie[19].

• Contracţiile Braxton Hicks

Începând cu sfârşitul primului trimestru de sarcină, uterul începe să se contracte intermitent. De obicei, aceste contracţii sunt nedureroase şi neregulate. Pe măsură ce sarcina avansează, ele devin mai frecvente, şi rămân neregulate ca timp şi intensitate dar nu produc modificări ale colului uterin[20].

Semne şi simptome prezumtive de sarcină

• Amenoreea

Prezenţa unei sarcini trebuie suspectată când o femeie cu viaţă sexuală activă, care a avut cicluri menstruale regulate observă întreruperea bruscă a menstrelor. Totodată ne interesează şi data ultimei menstruaţii care ne serveşte atât pentru calcularea vârstei gestaţionale cât şi pentru calcularea datei probabile a naşterii. Această formulă se aplică la femeile care au cicluri menstruale regulate la 28 de zile.

Există 2 modalităţi de calcul a duratei sarcinii:

1. durata exprimată în săptămâni de amenoree care se calculează numărând începând cu prima zi a ultimei menstruaţii, sarcina durează 280 de zile, echivalentul a 10 luni (pentru un ciclu menstrual de 28 de zile) sau 40 săptămâni de amenoree;
2. durata exprimată în săptămâni de sarcină reală care se numără începând cu a 3-a săptămâna de amenoree, considerând că ovulaţia şi respectiv fecundaţia au loc la 14 zile de la menstruaţie, sarcina durează 266 de zile, echivalentul a 9 luni calendaristice sau 38 de săptămâni.

• Modificări ale sânilor

La inspecţia sânilor pot fi observate următoarele modificări: hiperpigmentaţia areolei mamare, apariţia areolei secundare, a tuberculilor Montgomery - Morgagni, infiltraţia edematoasă a areolei "în sticlă de ceasornic", reţea venoasă Haller evidentă, uneori pot apărea şi vergeturi datorită creşterii în volum a sânilor. Glanda mamară este mărită de volum, turgescentă şi dureroasă, la exprimarea mamelonului putându-se exterioriza o picătură de colostru[21].

• Congestia vaginului

La inspecţie, mucoasa vulvei şi a vaginului este congestionată şi colorată albastru închis/roşu purpuriu (semnul Chadwick - Jacquemier). Această coloraţie este mai accentuată la nivelul introitului vaginal şi al peretelui vaginal anterior, dar se poate extinde până la cervix.

• Modificări tegumentare: hiperpigmentarea cutanată este explicată de hipersecreţia de MSH (hormonul melanocito-stimulant). Linia albă abdominală se pigmentează, precum şi tegumentul de la nivelul obrajilor (mască gravidică). Pot să apară vergeturi la nivelul sânilor, abdomenului, coapselor şi feselor[22].

• Tulburări digestive: greţuri şi vărsături, pirozis, modificări ale gustului şi apetitului, sialoree, constipaţie.

• Tulburări neuropsihice: iritabilitate, emotivitate, labilitate psihică, tulburări ale somnului.

• Tulburări urinare: la începutul sarcinii, creşterea în dimensiuni a uterului exercită presiune asupra vezicii urinare ducând la reducerea capacităţii ei - polakiurie. De obicei, acest simptom dispare până la începutul trimestrului II de sarcină pentru a reapărea în sarcina la termen atunci când capul fătului coboară în pelvis.

• Percepţia mişcărilor active fetale: de obicei, mişcările sunt percepute iniţial între 16-18 săptămâni la multipare şi câteva săptămâni mai târziu la primipare.

2. Teste biochimice

Diagnosticul biologic de sarcină se bazează pe detectarea gonadotrofinei corionice umane (HCG) care este o glicoproteină produsă de celulele trofoblastice placentare. HCG are o unitate alfa aproape identică cu unităţile alfa ale hormonului luteinizant (LH), hormonului foliculo-stimulant (FSH) şi hormonului tireotrop (TSH). Subunitatea beta a HCG este distinctă de cea a altor hormoni. β-HCG poate fi detectată în sarcină normală de la 6-9 zile după ovulaţie. Creşte brusc, dublându-şi concentraţia la 1,3-2 zile.

3. Investigaţii imagistice

Examinarea ecografică oferă informaţii vitale despre anatomia fetală, fiziologia, creşterea şi viabilitatea sarcinii. Examenul ecografic efectuat transvaginal permite diagnosticul de sarcină începând de la 4-5 săptămâni de amenoree (SA), termen la care sacul gestaţional devine vizibil. Lungimea cranio-caudală (LCC) este cel mai fidel indicator biometric al vârstei gestaţionale în primul trimestru de sarcină.

1. Evaluarea de prim trimestru

La examinarea ecografică de prim trimestru trebuie evaluate:

- localizarea sacului gestaţional
- identificarea embrionului şi/sau a veziculei viteline
- diagnosticul unei eventuale sarcini multiple: corionicitate, amnionicitate
- lungimea cranio-caudală
- activitatea cardiacă
- evaluarea embrionului sau a anatomiei fetale corespunzătoare primului trimestru
- evaluarea uterului, a anexelor, şi a fundului de sac Douglas
- evaluarea regiunii nucale fetale dacă este posibil[17].

În cazul unei sarcini multiple este necesară determinarea corionicităţii şi a amnionicităţii. În sarcinile monocorionice-monoamniotice se vizualizează un singur corion (placentă) şi un singur sac amniotic ce conţine ambii embrioni. În sarcinile monocorionice-biamniotice se vizualizează un singur corionic şi doi saci amniotici, fiecare cu câte un embrion. În cele bicorionice-biamniotice se vizualizează 2 saci gestaţionali, fiecare cu corionul şi amniosul său.

Translucenţă nucală este definită ca grosimea maximă a zonei dintre tegument şi ţesutul moale care acoperă coloana cervicală fetală. Se măsoară într-un plan sagital între 11-14 săptămâni. Când este crescută (>3 mm) există risc de aneuploidii fetale şi o varietate de anomalii structurale. Măsurarea translucenţei nucale alături de free β-HCG din serul matern şi PAPP-A (proteina A plasmatică asociată sarcinii) este un test screening de identificare a aneuploidiilor în primul trimestru de sarcină[23].

2. Evaluarea de trimestru II şi III

În trimestrul II de sarcină, între 18-22 de săptămâni se efectuează screening-ul ecografic pentru depistarea anomaliilor şi malformaţiilor fetale.

3. Estimarea vârstei gestaţionale

Lungimea cranio-caudală este cel mai fidel indicator al primului trimestru.

Diametrul biparietal (DBP) este cel mai fidel indicator între 14-26 SA.

Bibliografie

1. Anastasiu D., Craina M., Kaarabseh A., Margan Gabriela. Un nou concept privind consultaţia prenatală cu posibile influenţe asupra comportamentului demografic, "Zilele medicale Vasile Dobrovici", ediţia a III-a, cu tematica – Probleme ale practicii obstetricale actuale – Suceava, 1994.
2. Anastasiu D., Conceptul modern al dispensarizării gravidei Vol. Conf. Romano-Germana de Obstetrică-Ginecologie, Oradea, 2010, pag. 10-14.
3. Papp Z,. A szuleszet nagyogyzat tankoyve Editura Semmelveis, Budapesta, 2000, pag. 252-280.
4. Munteanu I., Anastasiu D. – Consultaţia prenatală ca element de depistare şi dispensarizare a sarcinii cu risc obstetrical crescut în: Tratat de obstetrică, Ediţia a II-a. Editura Academiei Romane, Buc. 2006, vol I pag 1480-1489.
5. Păscuţ D. Patologie obstetricală, Timişoara, Ed. Mirton, 2009, pag 84-94, 413-428.
6. Borker D.J.P., Eriksson J.G. et al. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. I J Epidemiol, 2002, 31, pag. 1235-1239.
7. American College of Obstetriciens and Gynecologists – Management of alloimmunisation. Practice Buletin, no. 75, Obstet.Ginecol, 2006, pag 108-157.
8. Coopland A.T. A simplified antepartum high-risk pregnancy screening form: statistical analysis of 5459 cases, 1977, 116, p. 999.
9. Munteanu I., Bogolea M., Dan E., Oprea A.T., Hrubaru N., Vasile M., Citu D. *Prematuritatea – incidenţa, conduita, rezultate,* Rolul prematurităţii în influenţarea indicatorilor demografici, Sibiu, 1982, pp. 70-74.
10. Kurjak A., Chervenak F.A, Vladureanu R. Tratat de Ultrasonografie în obstetrică şi ginecologie, Buc. Ed. Med. Amalteea, 2012, pag 165-177.
11. Manning F., Baskett T., Morrison I., Lange I. Fetal biophysical profil Scoring. A prospective study in 1184 high-risk pacients, Am J Obstet Gynecol, 140, 1981, pp. 289-294.
12. Olimpia Tudose, Sfatul genetic. În: Tratat de Obstetrică sub redacţia I. Munteanu, Editura Academiei Române, Bucureşti, 2006; p 1439-1448.
13. Dugoff L., Hobbins J.C., Malone F.D., Vidaver J., Sullivan L., Canick J.A., Lambert-Messerlian G. M., Porter T.F. et al. (2005). "Quad Screen as a Predictor of Adverse Pregnancy Outcome". Obstetrics & Gynecology 106 (2): 260–267.
14. Dan Păscuţ, Intervenţiile obstetricale, Ed. Victor Babeş: Ed. Partoş, Timişoara, 2011, p164-177.
15. Vidaeff A. Explorări invazive placentare şi fetale prenatale. În: Tratat de Obstetrică sub redacţia I. Munteanu, Editura Academiei Române, Bucureşti, 2006; 4:326-335.
16. Institutul National de Statistică - Anuarul statistic 2011.
17. Williams Obstetrics, 23rd Edition Cunningham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse, Spong, 2010.
18. Stamatian Florin, Obstetrică şi ginecologie, Editura Echinox, 2003.
19. Ancar Virgiliu, Ionescu Crangu, Obstetrică, Editura Naţional, 2008.
20, Danforth's Obstetrics and Gynecology, 10th Edition (R. S. Gibbs, B. Y. Karlan, A. F. Haney), Editura Lippincott Williams & Wilkins - 2008.
21. Tica V. Curs de Obstetrică şi Ginecologie.
22. Munteanu Ioan, Tratat de obstetrică, - Editura Academiei Romane, 2010.
23. Vlădăreanu Radu, Obstetrică şi ginecologie clinică, Editura Universitară "Carol Davila", 2006.

49. CANCERUL DE COL UTERIN ȘI TUMORILE BENIGNE GENITALE

49.1. PATOLOGIA PRENEOPLAZICĂ ȘI NEOPLAZICĂ A COLULUI UTERIN

Gheorghe Peltecu

Deși beneficiază de unul din cele mai răspândite și bine puse la punct sisteme de screening, cancerul de col rămâne pe primele locuri ca incidență și mortalitate în țările în curs de dezvoltare. În România, acesta reprezintă a doua cauză de mortalitate prin cancer de cauză genitală, după neoplasmul mamar. Mai mult chiar, în grupa de vârstă 25-44 de ani, cancerul de col reprezintă principala cauză de mortalitate prin cancer în populația feminina în România (OMS, 2011). Infecția virală, transmisibilă prin contact sexual, implicată în etiopatogeneza leziunilor preneoplazice și neoplazice de col uterin, reprezintă o explicație a incidenței crescute a acestui tip de patologie în populație.

Epidemiologie

Conform raportului OMS din 2006, peste 95% din populația feminină din țările în curs de dezvoltare nu beneficiază de screening și, ca o consecință directă, peste 80% din cancerul de col nou diagnosticat apare în țările în curs de dezvoltare și este diagnosticat de obicei în stadii avansate[1]. Experiența țărilor dezvoltate, care au reușit să implementeze programe de screening eficiente pentru patologia colului, demonstrează o reducere semnificativă și eficientă a incidenței cancerului de col invaziv și implicit a mortalității asociate (figurile 49.1, 49.2).

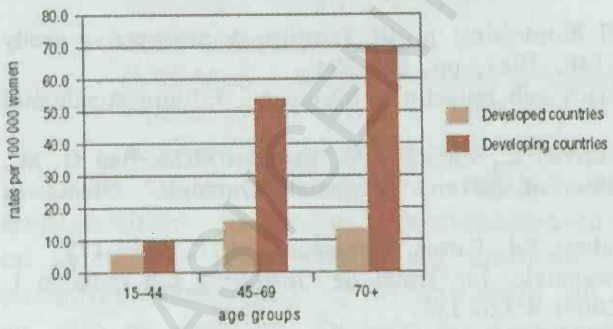


Figura 49.1. Incidența cancerului de col pe grupe de vârstă, în țările dezvoltate și în cele în curs de dezvoltare *(Sursa: OMS. Preventing chronic disease: a vital investment. Geneva, 2005).*

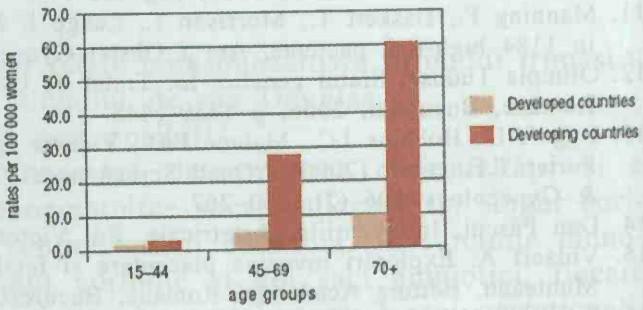


Figura 49.2. Mortalitatea prin cancer de col pe grupe de vârstă, în țările dezvoltate și în cele în curs de dezvoltare *(Sursa: OMS. Preventing chronic disease: a vital investment. Geneva, 2005).*

Un studiu epidemiologic recent a demonstrat persistența unei diferențe importante între țările din sud-estul Europei, printre care și România, și restul țărilor europene, în ceea ce privește incidența și mortalitatea prin patologie neoplazică. România, alături de

Serbia și Bulgaria, prezintă în continuare una dintre cele mai înalte incidențe a cancerului de col din Europa (peste 20/100.000)[2]. Neoplasmul de col se situează ca incidență pe locul doi după neoplasmul mamar, cu o valoare de 5,9% din totalul neoplaziilor la sexul feminin în sud-estul Europei (Globocan, 2008)[3].

În ceea ce privește prevalența leziunilor preinvazive (neoplazie cervicală intraepitelială -CIN), o analiză efectuată în China pe o populație de peste 30.000 de cazuri comunică o prevalență a CIN2 de 1,5% în mediul urban și 0,7% în mediul rural; prevalența CIN3+ a fost de 1,3%, respectiv 0,6%[4]. Prevalența infecției cu HPV, principalul factor etiopatogenic, într-o populație de paciente cu CIN și cancer invaziv, a fost de 97,9%; în populația cu CIN2, prevalența a fost de 95,5%, în cea cu CIN3 – 99,4%, iar în cea cu cancer invaziv – 96,9%[5].

Vârsta medie a pacientelor cu CIN se află de obicei în intervalul 20-30 de ani, carcinomul *in situ* fiind apanajul intervalului de vârstă 25-35 de ani. Incidența cancerului de col invaziv crește semnificativ după 40 de ani, cu incidența maximă în intervalul 40-50 de ani[6].

Etiopatogenie și factori de risc

Descoperirea factorului etiologic principal, infecția persistentă cu HPV, a constituit un pas important în clarificarea patogenezei neoplasmului de col. Aceasta a contribuit la realizarea strategiilor de screening, cu introducerea tipajului HPV, alături de examenul citologic, ca standard de screening în intervalul de vârsta 30-65 de ani la ultima întâlnire de consens a Societății Americane de Colposcopie și Patologie Cervicală în 2012, cu creșterea intervalului între evaluări la 5 ani[7].

Infecția cu HPV duce la apariția celulelor tipice denumite koilocite. Virusul infectează celulele stratului bazal al epiteliului cervical și se maturează odată cu diferențierea celulară (figura 49.3). Pe măsură ce displazia devine mai severă și celulele mai

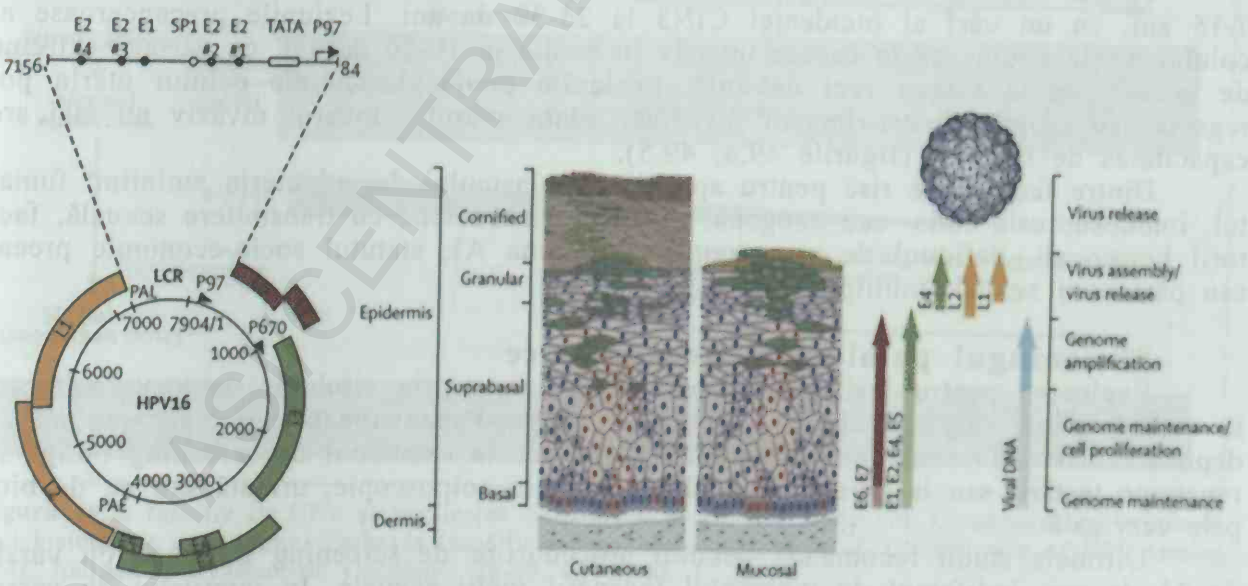


Figura 49.3. Genomul HPV și expresia lui la nivelul epiteliului cervical. Genomul viral se conservă la nivelul stratului bazal al epiteliului cervical; virusul se definitivează pe măsura diferențierii celulelor bazale și avansarea lor spre straturile superficiale (Reprodus cu permisiune - Schiffman M. et al. Human papilloma virus and cervical cancer. The Lancet 2007; 370; 890-907).

BIBLIOTECA CENTRALĂ UNIVERSITARĂ

nediferențiate, numărul de koilocite și numărul de copii HPV scad, virusul nefiind capabil să se multiplice în celule mai puțin diferențiate; pe de altă parte însă, o parte din ADN-ul viral se integrează în ADN-ul gazdei și declanșează transformarea malignă. Cea mai frecvent întâlnită tulpină este HPV-16, responsabilă de 47% din leziunile de grad înalt sau cancer invaziv. Următoarea tulpină ca prevalență este HPV-18, întâlnită în aproximativ 33% din leziuni[8].

Infecția cu HPV poate fi tranzitorie sau persistentă. Infecția persistentă este cea care duce la modificări preneoplazice și neoplazice. În funcție de capacitatea de a participa la mecanismul oncogen, HPV a fost împărțit în tulpini cu risc înalt sau cu risc scăzut (tabelul 49.1).

Tabelul 49.1. Clasificarea tulpinilor HPV în funcție de oncogenitate (**Sursa - Muñoz N et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New Engl J Med. 2003 Feb 6; 348(6):518-27).*

*Tipuri de tulpini HPV în funcție de potențialul oncogen**
Tulpini înalt oncogene
• **HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26, 53, 66**
Tulpini cu oncogenitate scăzută
• **HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, CP6108**

Timpul necesar ca infecția cu HPV să genereze apariția CIN3 este în medie de 7-15 ani, cu un vârf al incidenței CIN3 la 25-30 de ani. Leziunile precanceroase al colului uterin evoluează în cancer invaziv în medie în 10-20 de ani, cu variații extreme de la 1-2 ani la câteva zeci de ani[9]. Leziunile preneoplazice ale colului uterin pot regresa sau progresa către leziuni invazive; odată apărut, cancerul invaziv nu mai are capacitatea de regresie (figurile 49.4, 49.5).

Dintre factorii de risc pentru apariția neoplasmului de col uterin amintim: fumatul, imunosupresia endo- sau exogenă, infecțiile microbiene cu transmitere sexuală, factorii hormonali, deficitul de vitamine (ca vitamina A), statutul socio-economic precar sau partenerii sexuali multipli.

Screeningul patologiei preneoplazice

Evaluarea pentru leziuni preneoplazice se face prin citologie convențională sau în mediu lichid, după recoltarea examenului Babeș-Papanicolaou, combinat sau nu cu depistarea HPV. Prezența unor rezultate patologice la examenul de screening obligă la repetarea testării sau la investigarea ulterioară prin colposcopie, urmată sau nu de biopsie cervicală.

Ultimele studii recomandă debutul procedurilor de screening începând cu vârsta de 21 de ani, indiferent de momentul începerii vieții sexuale. În intervalul de vârstă 21-29 de ani, se recomandă screeningul la 3 ani, doar prin citologie (examen Pap), fără testare HPV[7]. Prevalența infecției HPV în acest interval de vârstă este mare, de aproape 20%, majoritatea fiind însă eliminat spontan de sistemul imun al gazdei.

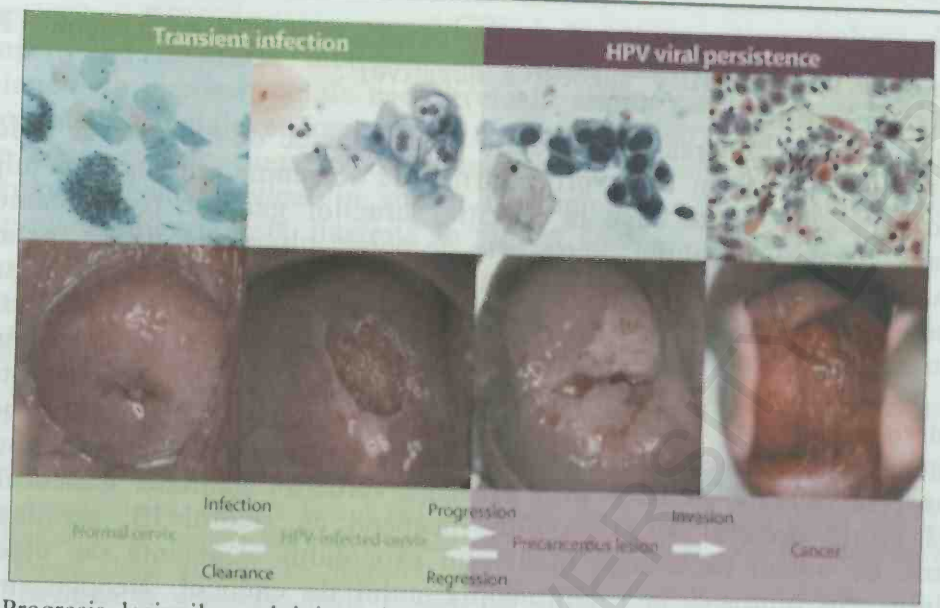


Figura 49.4. Progresia leziunilor colului uterin şi evoluţia infecţiei HPV de la tranzitorie la persistentă (Reprodus cu permisiune - Schiffman M. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet 2007; 370;890-907).

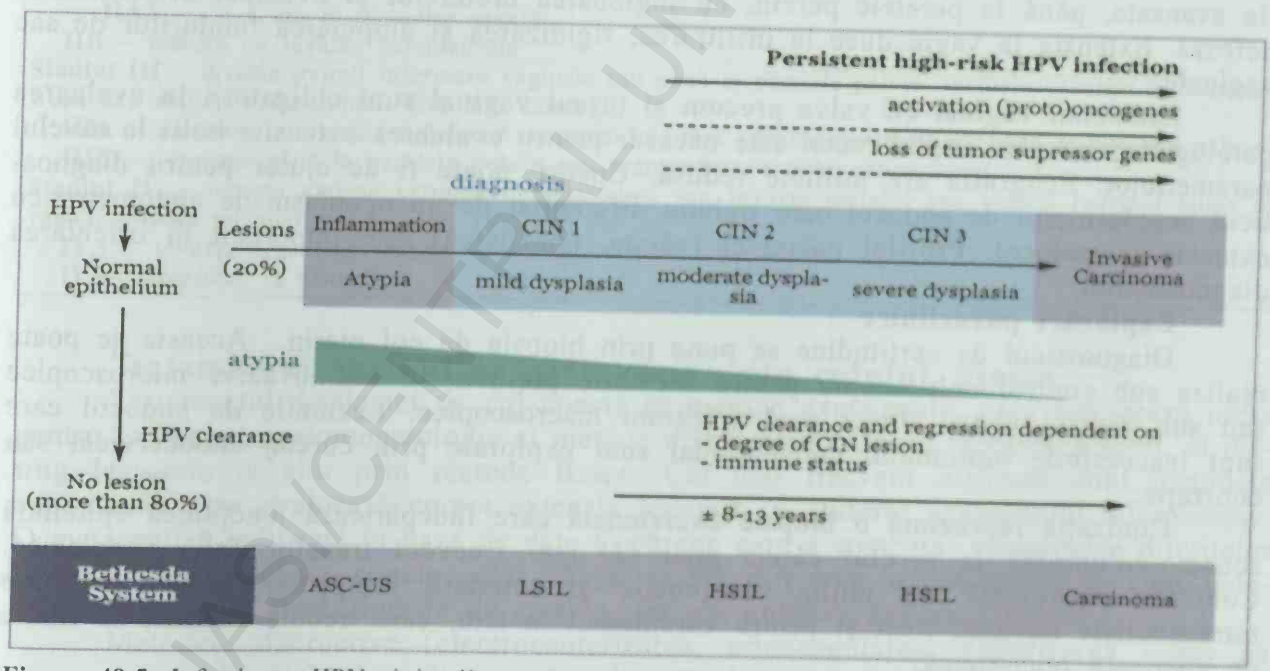


Figura 49.5. Infecţia cu HPV şi implicarea în patogeneza cancerului de col. Corespondenţa terminologiei histologice cu Sistemul Bethesda (modificat dupa Meijer CJLM et al. Clinical role of HPV testing. CME Journal of Gynecologic Oncology, 26-29, vol 5, nr. 1, 2000).

Pentru grupa de vârstă 30-64 de ani, se recomandă screeningul citologic concomitent cu testarea HPV la fiecare 5 ani. Screeningul doar prin citologie la fiecare 3 ani este de asemenea o variantă acceptabilă. Oprirea screeningului se indică de la

vârsta de 65 de ani, la paciente cu screening corespunzător în antecedente (3 examinări citologice sau două testări HPV succesive negative)[7].

Manifestări clinice

Simptomatologia generată de leziunile preneoplazice de col este de obicei absentă, acestea fiind diagnosticate în urma procedurilor de screening. Infecția cu tulpinile HPV cu risc oncogen scăzut poate duce la apariția verucilor genitale (condiloame).

Cancerul invaziv al colului uterin este de obicei oligosimptomatic în fazele incipiente. Cel mai frecvent, acesta se manifestă clinic prin sângerare vaginală anormală, în cantitate redusă, cu sânge roșu, la contactul sexual sau ca sângerare spontană în postmenopauză, la pacientele fără activitate sexuală. Datorită simptomatologiei tardive, neoplasmul de col este diagnosticat frecvent în stadii avansate. Alte simptome de tip durere, scădere ponderală, anemie, leucoree fetidă apar tardiv în evoluția bolii.

Examenul clinic în cazul leziunilor preneoplazice este de obicei normal. Uneori, se poate suspecta infecția cu HPV prin prezența verucilor genitale. Cancerul invaziv se stadializează clinic (tabelul 49.2). Astfel, începând cu stadiul IB, neoplasmul devine clinic evident, de obicei ca leziune la nivelul exocolului, vegetantă sau ulcerată sau cu apariția colului "în butoiaș" în cazul neoplasmului de endocol. Neoplasmul de col se extinde paracervical pe căi limfatice și prin contiguitate la nivelul parametrelor și vaginului superior. Parametrele devin infiltrate inițial în regiunea medială, ulterior, în stadiile avansate, până la peretele pelvin, cu înglobarea ureterelor și eventual ureterohidronefroză. Extensia la vagin duce la infiltrarea, rigidizarea și amputarea fundurilor de sac vaginale.

Examenul vaginal cu valve precum și tușeul vaginal sunt obligatorii în evaluarea patologiei cervicale. Tușeul rectal este necesar pentru evaluarea extensiei bolii la nivelul parametrelor. Ecografia are utilitate redusă. Uneori, poate fi de ajutor pentru diagnosticul neoplasmului de endocol care trebuie diferențiat de un neoplasm de endometru cu extensie la endocol. Profilul pacientei (vârsta, obezitatea) este important în orientarea diagnosticului.

Explorări paraclinice

Diagnosticul de certitudine se pune prin biopsia de col uterin. Aceasta se poate realiza sub control colposcopic pentru leziunile preinvazive sau invazive microscopice sau sub control vizual direct pentru leziuni macroscopice. Leziunile de endocol care sunt inaccesibile biotomului convențional sunt explorate prin curetaj endocervical sau conizație.

Conizația reprezintă o biopsie excizională care îndepărtează joncțiunea epitelială scuamo-columnară la nivelul căreia apar cel mai frecvent transformările neoplazice. Conizația reprezintă un mijloc diagnostic și totodată terapeutic pentru leziunile intraepiteliale de grad înalt și pentru carcinomul in situ, care trebuie excizate în limite de siguranță oncologică.

Alte investigații utile în cazurile avansate pentru excluderea sau confirmarea prezenței metastazelor sunt radiografia pulmonară, CT, urografia intravenoasă, IRM sau PET.

Leziunile preinvazive, conform clasificării Bethesda (2001) se împart în anomalii ale celulelor scuamoase - celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată (ASC-US) sau fără posibilitatea excluderii HSIL (ASC-H), leziuni intraepiteliale de grad scăzut

(LSIL), cuprinzând HPV/displazia uşoară/CIN 1 şi leziune intraepitelială de grad înalt (HSIL), cuprinzând displazia moderată şi severă, CIS, CIN2 şi CIN3. Anomaliile celulelor glandulare cuprind: celule endocervicale atipice nespecificate (NOS) sau specificate la comentarii), celule endometriale nespecificate NOS sau specificate la comentarii, celule endocervicale, sugerând neoplazia, celule glandulare, în favoarea neoplaziei şi adenocarcinomul endocervical in situ[11]. Corespondenţa între sistemul de clasificare Bethesda şi histopatologie este ilustrată în figura 49.5.

Tabelul 49.2. Stadializarea cancerului de col invaziv (FIGO, 2009)[10]

Stadiul I – neoplasm limitat la col
Stadiul IA – forma microscopică
IA1 – carcinom invaziv limitat la col, diagnosticat microscopic cu invazie de ≤3 mm în profunzime şi extensie ≤7 mm în suprafaţă
IA2 – carcinom invaziv limitat la col, diagnosticat microscopic cu invazie >3 mm, dar ≤5 mm în profunzime şi extensie ≤7 mm în suprafaţă
Stadiul IB – forma clinică, limitată la col sau preclinică, dar mai avansată decât stadiul precedent
IB1 – leziune clinic vizibilă sau microscopică, dar mai mare decât IA2, cu diametrul maxim ≤4 cm
IB2 – leziune clinic vizibilă, cu diametrul maxim >4 cm
Stadiul II – carcinom ce depăşeşte limita colului, dar nu până în treimea inferioară a vaginului sau până la peretele pelvin
IIA1 – invazia a două treimi vaginale superioare, fără invazie parametrială, <4 cm în diametru maxim
IIA2 – > 4 cm în diametru maxim
IIB – tumora cu invazie parametrială
Stadiul III – invazia treimii inferioare vaginale sau până la peretele pelvin, inclusiv cazurile cu hidronefroza sau rinichi nefuncţional, fără altă cauză
IIIA – extensie în treimea inferioară a vaginului, fără invazie parametrială până la peretele pelvin
IIIB – invazie până la peretele pelvin sau hidronefroza/rinichi nefuncţional
Stadiul IV – tumora extinsă extrapelvin/metastatică sau invazia rectului sau vezicii (edemul bulos al vezicii urinare nu aparţine stadiului IV)
IVA – invazia organelor vecine
IVB– metastaze la distanţă

Tratamentul leziunilor preinvazive ale colului uterin

Tratamentul displaziei de col constă în metode excizionale, care furnizează piesa pentru examenul anatomopatologic şi metode distructive, care nu recoltează ţesut, ci distrug leziunile in situ prin metode fizice. Cel mai frecvent utilizate sunt metodele excizionale care evaluează corect extensia leziunii cu ajutorul examenului microscopic. O metaanaliză publicată în baza de date Cochrane care a comparat eficacitatea diferitelor tipuri de tratamente a concluzionat că nu există diferenţe semnificative privind îndepărtrea leziunilor între tipurile de terapie, fie ele ablative sau excizionale[12].

Metodele distructive (electrocauterizarea, criocoagularea, vaporizarea laser) au dezavantajul că nu furnizează piesa histologică, dar se pare că au efecte adverse mai reduse asupra morbidităţii în sarcină la pacientele tinere cu displazie uşoară care nu şi-au completat familia[13, 14]. Totuşi, terapia distructivă nu mai reprezintă un standard al tratamentului modern al aceastei patologii.

Metodele excizionale sunt reprezentate de excizia cu bisturiul clasic, cu ansa sau cu acul diatermic. Deşi furnizează material histologic cu margini de rezecţie mai uşor

de interpretat, excizia cu bisturiul clasic se foloseşte mai rar datorită riscurilor mai mari de complicaţii[15]. Scopul metodelor excizionale este de a îndepărta leziunile displazice de la nivelul zonei de transformare. Excizia cu acul diatermic reprezintă o variantă optimă de tratament datorită posibilităţii de a exciza piesa de ţesut ca fragment unic şi capacităţii de a modula atât baza conului, cât şi înălţimea lui în endocol, în funcţie de localizarea leziunii (figura 49.6).

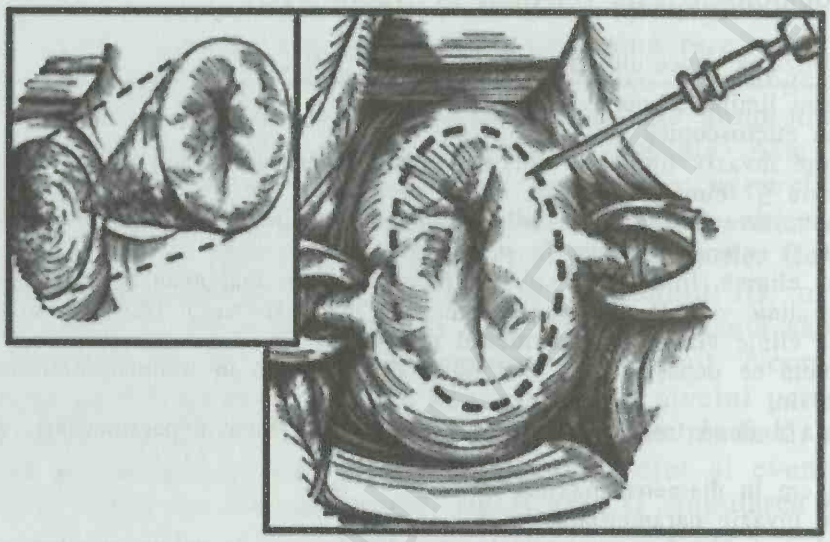


Figura 49.6. Conizaţia cu acul diatermic (Reprodus cu permisiune după Peltecu G. Precursors lesions of the cervical cancer. In: Peltecu G, Trope CG, eds. Gynecologic Oncology, The Publishing House of the Romanian Academy, 2010)

Complicaţiile tratamentului chirurgical pe termen scurt sunt reprezentate în special de sângerare, care uneori poate fi suficient de abundentă pentru a necesita reintervenţia cu hemostaza electrică sau prin sutură. De asemenea, mai amintim infecţia, stenoza cervicală cu dismenoree sau efectele adverse la distanţă asupra sarcinii, cu creşterea incidenţei prematurităţii datorită scurtării iatrogene a colului[16].

Histerectomia rămâne o indicaţie de excepţie în tratamentul leziunilor displazice ale colului uterin. Aceasta se poate practica pentru displaziile severe neexcizate în limite de siguranţă oncologică, la paciente care nu mai doresc sarcini viitoare, pentru afecţiuni ginecologice concomitente, leziuni întinse la bolta vaginală sau anticiparea unei urmăriri postoperatorii deficitare[17].

Tratamentul cancerului de col

Tratamentul cancerului de col constă în abordare chirurgicală, radioterapie şi chimioterapie, combinate în secvenţe diverse în funcţie de stadiul de boală.

Stadiul IA se tratează chirurgical ţinând cont de dorinţa pacientei de a-şi păstra potenţialul fertil. Astfel, la paciente care doresc conservarea uterului, stadiul IA1 se poate trata prin conizaţie, cu asigurarea marginilor de siguranţă oncologica[18]. Dacă marginile piesei de conizaţie sunt pozitive, se recomandă repetarea conizaţiei sau histerectomia totală, în funcţie de opţiunea pacientei[19]. La pacientele care nu mai doresc sar-

cini în viitor, tratamentul neoplasmului de col stadiul IA1 se face prin histerectomie totală simplă[20].

Pacientele în stadiul IA2 se pot trata prin trahelectomie radicală, asociată cu limfadenectomie pelvină laparoscopică de stadializare, conservând aşadar corpul uterin sau prin histerectomie radicală şi limfadenectomie pelvină, dacă nu dorese conservarea fertilităţii. Trahelectomia radicală, deşi conservă potenţialul fertil al pacientei, se asociază uneori cu morbiditate crescută de tip stenoză cervicală, dismenoree, menometroragii, dispareunie profundă, amenoree sau modificări legate de firul de cerclaj permanent[21]. Alternativa pentru tratamentul stadiului IA2 este brahiterapia intracavitară, în special pentru pacientele care nu au indicaţie chirurgicală[22].

Stadiul IB a fost împărţit în două subgrupe datorită diferenţelor de prognostic raportate la dimensiunile tumorii primare. Stadiul IB1 se tratează prin histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină, deşi eficienţa similară poate fi obţinută şi prin radioterapie primară[23]. Totuşi, avantajele intervenţiei chirurgicale comparativ cu radioterapia sunt multiple: număr redus de centre cu expertiză în radioterapia primară curativă pentru neoplasmul de col, evaluare chirurgicală adecvată a stadiului de boală, menţinerea funcţiei ovariene la pacientele în premenopauză după tratamentul chirurgical, disfuncţie sexuală mai redusă dupa tratamentul chirurgical, complicaţiile radioterapiei mai accentuate la vârstnici[22].

Tratamentul stadiului IB2 este controversat. Alternative de tratament sunt histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină bilaterală şi radioterapie adjuvantă, radioterapie primară, radioterapie neoadjuvantă, histerectomie simplă cu sau fără chimioterapie adjuvantă, radio-chimioterapie neoadjuvantă şi histerectomie radicală cu limfadenectomie[22]. Locul chimioterapiei neoadjuvante în cancerul de col este controversat neavând un impact semnificativ asupra prognosticului; până la confirmarea cu certitudine a eficacităţii chimioterapiei neoadjuvante, tratamentul chirurgical radical, urmat de radioterapie postoperatorie rămâne preferat. Stadiul IIA se tratează similar cu stadiul IB.

Stadiile IIB-IV sunt considerate stadii avansate, non-chirurgicale, tratabile cu radiochimioterapie. Totuşi, în situaţii selecţionate, stadiul IIB poate fi tratat chirurgical cu intenţie de radicalitate dacă se obţine o bună remisiune după radioterapie preoperatorie[22].

Radioterapia

Radioterapia poate fi externă, pentru îmbunătăţirea controlului locoregional, cu iradierea întregului pelvis şi a zonelor ganglionare, inclusiv paraaortice sau brahiterapie care se adresează leziunii cervicale sau vaginale.

Radioterapia pelvină în neoplasmul de col uterin poate fi utilizată ca terapie curativă unică în stadiile incipiente sau asociată ca terapie neoadjuvantă sau adjuvantă chirurgiei; se poate folosi şi în asociere cu chimioterapia. Radioterapia are rolul de a optimiza controlul locoregional al bolii, reducând riscul recidivei centrale pelvine. Radioterapia asociată de obicei cu chimioterapia ca tratament exclusiv este indicată în stadiile incipiente de boală ca alternativă a chirurgiei, fiind chiar de preferat ca terapie unică pentru cazurile cu ganglioni limfatici pozitivi imagistic (CT, PET) sau la pacientele tarate. Totuşi, pentru stadiile incipiente corect stadializate, chirurgia este de preferat datorită efectelor adverse mai reduse[24].

Urmărire și prognostic

Controlul periodic după tratament se face la 3 luni în primii doi ani, apoi la 6 luni în următorii trei ani, apoi anual pe termen lung. Acesta va consta în anamneză și examenul clinic al ariilor ganglionare superficiale, precum și examen ginecologic cu valve și bimanual și tușeu rectal. Examenul Babeș-Papanicolaou trebuie efectuat la fiecare vizită pentru a depista precoce recidiva vaginală[20].

În ceea ce privește prognosticul, supraviețuirea la 5 ani după cancerul de col, raportată de FIGO în 2006, se distribuie aproximativ astfel: stadiul IA - 95-97,5%, IB – 75-90%, II – 65-75%, III – 40%, IVA – 20%, IVB – 10%[25].

49.2. PATOLOGIA TUMORALĂ BENIGNĂ UTERINĂ ȘI OVARIANĂ

Radu Vlădăreanu

1. Leiomiomatoza uterină

Cea mai frecventă tumoră benignă uterină și unul dintre diagnosticele cele mai întâlnite în cadrul patologiei genitale feminine, leiomiomul uterin este o tumoră cu originea la nivelul țesutului muscular neted. Din punct de vedere morfologic, tumora este bine delimitată, fiind înconjurată de o pseudocapsulă formată din țesut areolar și fibre musculare comprimate.

În funcție de localizarea lor, distingem următoarele tipuri de leiomioame (figura 49.7):

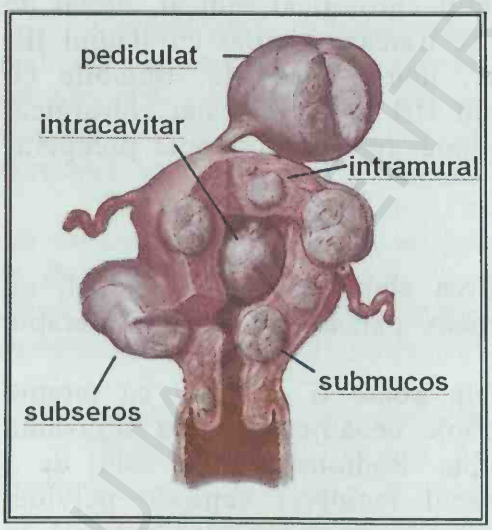


Figura 49.7 – Localizarea nodulilor fibromatoși în raport cu structura peretelui uterin.

1. fibromul intramural, cu dezvoltare în grosimea miometrului;
2. fibromul submucos, avându-și originea în celulele miometriale situate în imediata vecinătate a endometrului. Se dezvoltă spre cavitatea uterină, la nivelul căreia proemină.

3. fibromul subseros, dezvoltat spre suprafaţa externă a uterului, depăşind conturul acestuia;

4. fibromul cervical, cu punct de plecare la nivelul colului.

Baza de implantare a nodulului miomatos poate să fie largă – fibrom sesil, sau de mici dimensiuni – fibrom pediculat.

Epidemiologie şi factori de risc

Din punctul de vedere al incidenţei, ce traduce în bună măsură acţiunea factorilor favorizanţi, fibromul uterin nu a fost descris în perioada prepubertară şi se întâlneşte în mod excepţional la adolescente. În ceea ce priveşte femeia de vârstă reproductivă, se estimează prezenţa de fibroame asimptomatice la 40–50% dintre femeile peste 35 de ani, cu un procent ce poate ajunge până la 80% în populaţia afro-americană la vârsta de 50 de ani[26]. În post-menopauză incidenţa şi severitatea simptomatologiei se reduc, în paralel cu dispariţia ciclicităţii menstruale şi reducerea nivelelor circulante de steroizi sexuali.

Factorii de risc sunt reprezentaţi de:

- Rasă: rasa neagră are un risc de trei ori mai mare decât cea caucaziană.
- Istoria menstruală şi paritatea: una sau mai multe sarcini ce depăşesc 20 săptămâni de gestaţie scad riscul apariţiei leiomioamelor uterine[27]. Menarha precoce (sub vârsta de 10 ani) creşte riscul de apariţie ulterioară a fibromatozei uterine.
- Consumul de contraceptive orale combinate cu doza mică nu influenţează creşterea mioamelor existente şi nici nu determină apariţia unora noi, aşa încât pot fi administrate în siguranţă în condiţiile în care nu există alte contraindicaţii[28, 29]. Depot medroxiprogesteron-acetatul protejează împotriva dezvoltării fibroamelor uterine[30].
- Fumatul, fără a afecta metabolismul estrogenilor, are un efect protectiv în ceea ce priveşte apariţia mioamelor uterine[31].
- Alimentaţia: consumul crescut de carne roşie se asociază cu un risc crescut, în timp ce o alimentaţie bogată în vegetale verzi scade riscul formării de noduli fibromatoşi[32].
- Consumul de alcool, în special bere, creşte riscul la distanţă[33].
- Predispoziţia familială, cu efect protectiv sau, dimpotrivă.

Fiziopatologia dezvoltării fibroamelor uterine nu este pe deplin cunoscută, dar cert este faptul că la baza ei stau o predispoziţie genetică, steroizii sexuali şi o serie de factori de creştere cu rol în procesele de angio- şi fibrogeneză.

Manifestări clinice

Se pot distinge trei categorii de manifestări clinice:

1. manifestări hemoragice de origine endouterină
2. simptomatologie dureroasă pelvină
3. afectarea fertilităţii

1. **Sângerarea uterină anormală** este cel mai comun simptom şi se poate manifesta sub formă de hipermenoree (menstruaţie abundentă) sau menoragie (menstruaţie prelungită), care poate duce la apariţia anemiei feriprive. Fibroamele cu localizare submucoasă se însoţesc cel mai frecvent de acest tip de manifestare.

2. **Simptomatologia dureroasă pelvină** se datorează volumului uterin crescut şi, mai ales, faptului că suprafaţa externă a uterului fibromatos este neregulată, spre deosebire de uterul gravid, care, deşi de volum mare, nu induce, în general, o simptomatologie importantă. Nodulii proeminenţi pe suprafaţa uterină externă pot determina:

- compresiune vezicală, în localizarea anterioară, cu fenomene urinare secundare de tip frecvenţă micţională crescută, dificultăţi de evacuare a vezicii, reziduu vezical şi, rareori, chiar obstrucţie urinară completă;
- compresiune rectală, constipaţie sau simptome vezicale în cazurile în care prezenţa nodulului posterior deplasează anterior corpul uterin;
- dispareunie;
- compresiune laterală în cazul dezvoltării intraligamentare, uneori generând hidronefroză unilateral;
- dismenoree.

3. **Afectarea fertilităţii** este legată de deformarea cavităţii uterine şi obstrucţia ostiumului tubar[34].

I.3. *Diagnostic*

Clinic, aspectul variază în funcţie de dimensiunile uterului miomatos. Diagnosticul constă în depistarea unui uter mărit de volum, de obicei cu suprafaţă neregulată, în condiţiile excluderii unei sarcini. Fibroamele voluminoase pot fi sesizate prin palpare abdominală, ca formaţiuni bine delimitate, de consistenţă fermă şi mobilitate variabilă, avându-şi originea la nivelul pelvisului. Un uter de dimensiuni mai mici poate fi apreciat prin examinare vaginală combinată cu palparea abdominală. Conturul uterin este, de obicei, neregulat, fiind uneori posibilă localizarea unuia sau mai multor noduli dominanţi.

Explorări paraclinice

1. **Ecografia:** examinarea sonografică se poate face pe cale abdominală, fiind utilă în special în cazul unui uter voluminos sau, preferabil, prin abord transvaginal. Examinarea ecografică trebuie să depisteze cu precizie localizarea şi dimensiunile mioamelor, să aprecieze gradul de distorsionare a cavităţii uterine, să pună în evidenţă eventualii noduli ce nu sunt clinic manifeşti.

2. **Ecografia cu infuzie salină** are avantajul de a oferi o mai bună evidenţiere a impactului asupra cavităţii uterine. Este utilă în cazul nodulilor submucoşi, pentru a aprecia gradul de extensie al acestora în cavitatea endometrială.

3. **Histeroscopia** este în mai mică măsură o metodă diagnostică, cât una terapeutică.

4. Imagistica prin **rezonanţă magnetică (IRM)** oferă cea mai corectă imagine a anatomiei pelvine şi face diferenţa între leiomioame şi adenomioză.

Evoluţia naturală şi complicaţii

În general evoluţia este spre creşterea progresivă a dimensiunilor tumorale[35]. Mioamele ce regresează sunt de obicei mici, sub 4 cm diametru, asimptomatice. Şansele de regresie cresc odată cu instalarea menopauzei.

Complicaţiile ce pot apărea în evoluţia unui fibrom sunt:

1. Necroza aseptică: se datorează insuficienţei vasculare în anumite teritorii tumorale.

2. Degenerescenţa calcară: se caracterizează prin depunerea de săruri de calciu, consecutiv unui proces de fibroză intensă, eventual cu necroză aseptică, în condiţiile unei evoluţii îndelungate.

3. Torsiunea unui fibrom subseros pediculat. Torsiunea este un fenomen acut, nu întotdeauna legat de un efort fizic, se traduce prin durere pelvină de mare intensitate,

cu apariţie brutală şi fenomene de iritaţie peritoneală. Uterul poate fi sensibil la examinare şi se poate depista prezenţa unei formaţiuni latero-uterine. Tratamentul este chirurgical.

5. Prolabarea transcervicală: se întâlneşte în cazul unui nodul pediculat, cu bază de implantare uterină joasă sau la nivelul canalului cervical. Simptomatologia este dominată de dureri importante în etajul abdominal inferior, cu caracter de crampă, colicative, ce se ameliorează după exteriorizarea nodulului. Conduita constă în extirparea nodulului, care, de obicei, este facilă, prin simpla rotaţie, datorită bazei mici de implantare şi pediculului lung şi subţire.

Tratament

Atitudinea terapeutică în cazul leiomiomatozei uterine recunoaşte două variante:

1. Tratament medicamentos
2. Tratament chirurgical

În general se acceptă ca fibroamele asimptomatice, de dimensiuni mici, să beneficieze doar de urmărire, având în vedere că o bună parte dintre ele nu vor evolua sau chiar vor dispărea.

1. **Tratamentul medicamentos**

Categoriile de medicamente ce pot fi utilizate includ:

- Agoniştii de GnRh *(gonadotropin releasing hormone)*

Aceştia reprezintă cea mai eficientă formă de terapie medicală, generând un nivel estrogenic similar celui din menopauză. Marea majoritate a femeilor devin amenoreice, cu îmbunătăţirea consecutivă a parametrilor hematologici şi o reducere semnificativă, între 35 şi 60% a dimensiunilor uterine după trei luni de la iniţierea terapiei[36]. Datorită fenomenelor asociate hipoestrogenismului, tratamentul nu este prelungit peste 3–6 luni. Odată cu întreruperea sa, menstruaţiile reapar rapid şi nu de puţine ori se constată un fenomen de recădere ("rebound").

- Antagoniştii de GnRh
- Mifepristona (RU - 486). Efecte adverse posibile sunt creşterea tranzitorie a enzimelor de hepatocitoliză şi hiperplazia endometrială[37].
- Modulatorii selectivi ai receptorilor progesteronici reprezintă o categorie terapeutică nouă, cu o incidenţă semnificativ mai mică a hiperplaziei endometriale.
- Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (Raloxifen) au fost utilizaţi în cazul pacientelor aflate în postmenopauză[38].
- Dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel s-a dovedit a fi eficient în ameliorarea sângerărilor uterine, cu creşterea hematocritului, fără a fi sesizată reducerea dimensiunilor nodulilor.
- Antiinflamatoriile non-steroidale au efect pe simptomatologia dureroasă pelvină.
- Progestativele: efectul clinic al progesteronului este legat de inducerea atrofiei endometriale, determinând astfel, ameliorarea simptomatologiei menstruale.

2. Tratamentul chirurgical

Intervenţiile chirurgicale pot fi de tip:

1. Histerectomie
2. Miomectomie
3. Ablaţie endometrială
4. Mioliză
5. Embolizarea arterei uterine

BCU "CAROL DAVILA" UNIVERSITY LIBRARY

Histerectomia

Prin îndepărtarea organului generator de noduli miomatoşi, se intervine nu numai asupra simptomatologiei, ci şi a pericolului de recurenţă. Prin aceasta, reprezintă cea mai atractivă opţiune în cazul femeilor ce şi-au completat familia şi la care fertilitatea viitoare nu mai intră în discuţie.

Miomectomia

Aceasta reprezintă o variantă de chirurgie conservativă, indicată în acele cazuri în care se doreşte păstrarea fertilităţii. Intervenţia presupune îndepărtarea unuia sau mai multor noduli miomatoşi, cu refacerea ulterioară a structurii uterine.

Principalul dezavantaj al miomectomiei îl reprezintă faptul că sursa fibroamelor se păstrează, astfel încât la 5 ani postoperator între 50 şi 60% dintre aceste femei vor prezenta noi mioame vizibile ecografic, iar dintre acestea 10 până la 25% vor necesita reintervenţie chirurgicală[39].

Ocluzia arterei uterine (embolizare)

Aceasta se poate realiza pe cale chirurgicală sau prin tehnici de radiologie intervenţională.

Abordul chirurgical poate fi laparoscopic sau vaginal şi constă în plasarea de clipuri pe ambele artere uterine[40].

Radiologia intervenţională realizează embolizarea arterei uterine prin tehnici minim invazive. Tehnic, procedura constă în introducerea la nivelul arterei uterine de material cu rol ocluziv (particule de polivinil alcool, embosfere sau spume expandabile).

2. Hiperplazia endometrială

Hiperplazia endometrială este un diagnostic strict histologic, ce se caracterizează printr-o proliferare exagerată a glandelor endometriale în defavoarea stromei. La bază se găseşte întotdeauna un stimul estrogenic excesiv, nebalansat de efectele progesteronului. Dimensiunile glandulare sunt variabile, iar celulele componente pot prezenta atipii, progresând nu de puţine ori spre cancer de endometru.

Clasificare

Hiperplaziile endometriale se pot clasifica în două categorii, în funcţie de arhitectura glandulară şi raporturile acesteia cu stroma:

A. Hiperplazii simple

B. Hiperplazii complexe

Fiecare dintre aceste categorii poate prezenta sau nu atipii celulare, asociate caracteristicilor de bază.

Etiologie

Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperplaziei endometriale se suprapun peste cei ce determină apariţia cancerului endometrial. În linii mari, este vorba de condiţii ce determină expunerea endometrială la un nivel estrogenic crescut (tabelul 49.3).

Tabel 49.3 – Factori de risc pentru apariţia hiperplaziei endometriale

Vârsta
Estrogenii exogeni nebalansaţi de progestative
Terapia cu tamoxifen

Menopauza tardivă (după 55 ani)
Menarha precoce
Nuliparitatea
Sindromul ovarelor polichistice
Obezitatea
Diabetul zaharat
Tumori secretante de estrogeni
Istoric familial de cancer de endometru, ovar, sân, colon

Manifestări clinice

Clinica hiperplaziei endometriale este dominată de sângerarea de origine uterină, cu aspect de menstruație abundentă, prelungită, la care se adaugă sângerări intermenstruale. Arareori aceste manifestări apar la femei tinere, de obicei fiind vorba de perimenopauză sau postmenopauză.

Explorări paraclinice

Dat fiind că diagnosticul de hiperplazie endometrială este unul histologic, este necesară în toate cazurile obținerea unei mostre de țesut.

1. **Ecografia** evaluează grosimea endometrială care, în postmenopauză, nu trebuie să depășească 4 mm[41], iar în perioada de activitate hormonală genitală este general acceptat că trebuie să fie sub 14 mm.
2. **Sonohisterosalpingografia**
3. **Histeroscopia** este o metodă de diagnostic cu un caracter parțial invaziv.
4. **Biopsia endometrială** reprezintă metoda diagnostică indispensabilă, oferind un rezultat de certitudine. Mostrele de endometru se pot obține prin intermediul chiuretajului biopsic sau cu ajutorul pipelei[42].

Tratament

Prima indicație terapeutică este de a elimina orice sursă exogenă sau endogenă, de estrogeni. Scăderea ponderală, acolo unde este cazul, e benefică și întotdeauna recomandată.

Tratamentul este:

1. Medicamentos
2. Chirurgical

1. **Tratamentul medicamentos** - progestative. Efectul acestora este maxim în cazurile fără atipii. Administrarea poate fi secvențială (10–15 zile/lună) sau continuă.

În premenopauză, în cazurile fără atipii celulare este indicată o cură terapeutică de 3 până la 6 luni, cu repetarea biopsiei endometriale după acest interval, pentru a documenta regresia.

Inserția unui dispozitiv intrauterin conținând levonorgestrel reprezintă o altă opțiune terapeutică la acest grup de paciente. Biopsia de evaluare se efectuează la 6 luni, cu dispozitivul pe loc.

În postmenopauză, cazurile fără atipii și fără surse tumorale de estrogeni, beneficiază de tratament continuu cu progesteron timp de 3 luni, după care se practică biopsia de control.

2. **Tratamentul chirurgical** este reprezentat de histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și este indicat în primul rând cazurilor de hiperplazie cu atipii celulare în postmenopauză, precum și situațiilor de eșec al terapiei medicamentoase (menținerea sau agravarea aspectului histopatologic la biopsia de control).

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

3. Patologia tumorală benignă ovariană

Majoritatea tumorilor ovariene (80-85%) sunt benigne, iar 2/3 din acestea apar în perioada reproductivă. Şansele ca o tumoră ovariană primară să fie malignă la o pacientă sub 45 ani sunt mai mici de 1:15.

Clasificarea tumorilor ovariene este deosebit de complexă şi sunt descrise[43]:

I. Chisturi ovariene funcţionale – chisturi foliculare, chisturi de teacă luteinizantă sau granuloasă luteinizantă, chistul folicular luteinizant, chisturile funcţionale de corp galben, luteinice, sindromul ovarelor polichistice.

II. Formaţiuni inflamatorii: abcese tubo-ovariene

III. Tumori ovariene mezoteliale şi stromale:

a) Tumori mezoteliale primar epiteliale - chist seros, mucinos, endometrioid. Trebuie acordată o atenţie deosebită pentru diagnostic şi tratament tumorilor ovariene de acest tip borderline.

b) Tumori mezoteliale primar stromale - fibroadenom, chistadenofibrom, tumoră Brenner, tumoră cu celule granuloase, tumoră cu celule Sertoli-Leydig.

c) Tumori stromale - fibrom, fibromiom, fibrotecom, tecom.

IV. Tumori ovariene cu celule germinative – disgerminom, teratom.

Etiologie şi fiziopatologie

Chisturile funcţionale ovariene sunt formaţiuni benigne care, în general, nu produc simptomatologie semnificativă şi nici nu necesită tratament chirurgical. Consumul de contraceptive orale combinate scade şansele de apariţie a acestora[44]. Cel mai frecvent chist funcţional este chistul folicular, care arareori depăşeşte 8 cm. Aceste formaţiuni sunt de multe ori descoperite accidental în cursul unei examinări ginecologice, deşi se pot rupe şi genera durere şi semne de iritaţie peritoneală. În general, se rezolvă spontan în 4–8 săptămâni.

Chisturile de corp galben sunt mai rare. Ruptura unui astfel de chist poate genera hemoperitoneu, necesitând intervenţie chirurgicală. Chistul luteal nerupt generează simptomatologie dureroasă, probabil datorită sângerării intrachistice. De multe ori această simptomatologie este dificil de diferenţiat de torsiunea de anexă.

Chisturile de teacă luteinică sunt cele mai rare. Sunt în general bilaterale, fiind asociate sarcinii, inclusiv sarcina molară, sarcina multiplă, coriocarcinom, diabet zaharat, izoimunizare Rh, stimulare ovariană. Chisturile pot fi foarte mari (până la 30 de cm), multiple şi regresează spontan.

Mai mult de 80% dintre chisturile benigne nonfuncţionale sunt **teratoame (chisturi dermoide)**. Din punct de vedere histologic teratoamele chistice benigne reprezintă o mixtură de elemente. Sunt bilaterale în aproximativ 10% dintre cazuri şi se asociază cu un risc de transformare malignă în mai puţin de 2% dintre cazuri, mai ales după vârsta de 40 de ani. Principalul risc îl reprezintă torsiunea, care se produce în 15% dintre cazuri, mai frecvent decât în situaţia altor formaţiuni ovariene.

Riscul de apariţie al tumorilor epiteliale creşte cu vârsta. În cadrul grupei de vârstă sub 50 de ani **chistadenoamele seroase** reprezintă 20% din totalitatea formaţiunilor ovariene. Dintre acestea 5–10% sunt borderline, iar 20–25% sunt maligne. Chistadenoamele seroase sunt în general multiloculate, uneori cu componentă papiliferă. Corpii psamomatoşi, care sunt calcificări granulare, pot fi răspândiţi pe suprafaţa de secţiune a tumorii. **Tumorile mucinoase** pot atinge dimensiuni mari. Ele sunt

multiloculate, prezintă o suprafaţă lobulată, netedă şi sunt bilaterale în 10% dintre cazuri. Pot fi dificil de diferenţiat histologic de metastazele tumorale gastrointestinale.

Diagnostic clinic

La examinarea vaginală combinată cu palparea abdominală se percepe o formaţiune laterouterină, separată de uter. Examenul clinic trebuie să determine originea anexială a tumorii, unilateralitatea sau bilateralitatea, dimensiunile, consistenţa dură sau chistică, mobilitatea, sensibilitatea. Uneori uterul poate fi deplasat de partea opusă masei ovariene.

Tumorile voluminoase pot fi precepute la examinarea abdominală sub forma unei deformări a peretelui abdominal, în hipogastru sau/şi spre regiunea ombilicală. Tumorile cu dezvoltare abdominală pot determina tulburări digestive – inclusiv fenomene subocluzive, tulburări urinare, dispnee, edeme la nivelul membrelor inferioare, circulaţie colaterală prin tulburări de compresiune.

Elementele care sugerează caracterul benign al tumorii sunt: unilateralitatea, mobilitatea, caracterul chistic, suprafaţa netedă, lipsa aderenţelor şi a ascitei.

Tumorile active din punct de vedere endocrin pot induce sindroame endocrine de tip masculinizant (amenoree, atrofia sânilor, hirsutism, hipertrofie clitoridiană) sau feminizant (pubertate precoce izosexuală, tulburări menstruale). La pacientele în postmenopauză se constată metroragii, troficitatea mucoaselor, gleră cervicală, procese neoplazice. Uneori la fetiţe se poate constata pubertate patologică.

Explorări paraclinice

Ecografia pelvină este cea mai utilă şi la îndemână metodă de investigare imagistică. Ea stabileşte în primul rând originea masei pelvine, apoi dimensiunile acesteia şi structura (solid/lichidian/mixt; uniloculat/multiloculat), prezenţa de formaţiuni papilifere, prezenţa de calcificări, vascularizaţia tumorală, prezenţa ascitei. Chisturile cu porţiuni solide, ecogenitate neomogenă, septate, cu vegetaţii intrachistice, asociate cu ascită ridică suspiciunea de malignitate[45].

Tomografia computerizată sau IRM sunt arareori necesare ca metode diagnostice primare, deşi sunt utile în planificarea tratamentului atunci când există o puternică suspiciune de malignitate[46].

Testele de laborator indicate femeilor de vârstă reproductivă includ, alături de dozarea beta hCG, determinarea CA 125.

Laparoscopia este, la limită, metodă diagnostică, atunci când anumite detalii nu au fost clarificate prin alte tehnici.

Complicaţiile chistului ovarian benign

Torsiunea este un accident frecvent în cazul chisturilor cu volum mic şi mijlociu pediculate. Ruptura este o complicaţie rară ca urmare a torsiunii, hemoragiei intrachistice sau traumatismului şi determină dureri intense, simptomatologie de abdomen acut.

Hemoragia se poate produce intrachistic sau la nivelul cavităţii peritoneale.

Compresiunea poate determina tulburări digestive sau urinare.

Tratament

Tratamentul chisturilor ovariene depinde de o multitudine de factori printre care un loc important îl ocupă vârsta şi statusul menopauzal. Metodele terapeutice pot fi:

- tratament medicamentos
- tratament chirurgical

La pacientele aflate în perioada de postmenopauză, toate tumorile chistice suspecte sau solide, ca şi chisturile cu caractere de benignitate, dar simptomatice trebuie îndepărtate chirurgical.

Tratamentul medicamentos este reprezentat de **contraceptivele orale combinate**, recomandat în cazul chisturilor funcţionale.

Tratamentul chirurgical se poate realiza pe cale laparoscopică sau prin laparotomie.

Laparoscopia este recomandabilă în situaţiile în care este necesară îndepărtarea chirurgicală a unei formaţiuni anexiale fără suspiciune de malignitate.

În cazul formaţiunilor cu suspiciune de malignitate este recomadată laparotomia, iar dacă malignitatea este confirmată de examenul histopatologic extemporaneu, intervenţia constă în histerectomie totală cu anexectomie bilaterală.

Bibliografie

1. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. World Health Organization 2006.
2. Znaor A., van den Hurk C., Primic-Zakelj M., Agius D., Coza D., Demetriou A. et al. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: Gaps persist compared with the rest of Europe. Eur J Cancer, 2012. pii: S0959-8049(12)00926-4. doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.030. [Epub ahead of print].
3. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [database on the Internet]. Lyon, France: International agency for research on cancer; 2010 [updated 2010; cited 1.7.2011.]. <http://globocan.iarc.fr>.
4. Zhao F.H., Lewkowitz A.K., Hu S.Y., Chen F., Li L.Y., Zhang Q.M., Wu R.F. et al. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies. Int J Cancer. 2012 Dec 15; 131(12):2929-38. doi: 10.1002/ijc.27571. Epub 2012 Apr 24.
5. Pista A., de Oliveira C.F., Lopes C., Cunha M.J.; CLEOPATRE Portugal Study Groupa. Human Papillomavirus Type Distribution in Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3 and Cervical Cancer in Portugal: A CLEOPATRE II Study. Int J Gynecol Cancer. 2013 Mar;23(3):500-6. doi: 10.1097/IGC.0b013e318280f26e.
6. Christine H. Holschneider. "Premalignant & malignant disorders of the uterine cervix" in DeCherney AH, CURRENT Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology, Tenth Edition (LANGE CURRENT Series), 2007.
7. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W., Killackey M., Kulasingam S.L., Cain J.M. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. J Low Genit Tract Dis. 2012 Jul;16(3):175-204.
8. Lorincz A.T., Reid R., Jenson A.B., Greenberg M.D., Lancaster W., Kurman R.J. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol. 1992 Mar; 79(3):328-37.
9. Campion M.J. 'Chapter 8 – Preinvasive disease' in 'Berek and Hacker's Gynecologic Oncology', 5th Edition, 2010, Lippincott Williams & Wilkins, pag 278-9.
10. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 105(2):103-4, 2009. [PMID: 19367689].
11. Solomon D., Davey D., Kurman R. et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287:2114-2119.
12. Martin-Hirsch P.P., Paraskevaidis E., Bryant A., Dickinson H.O. et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16; (6):CD001318. doi: 10.1002/14651858.CD001318. pub2.

13. Kyrgiou M., Tsoumpou I., Vrekoussis T., Martin-Hirsch P. et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. Cancer Treat Rev. 2006 Nov; 32(7):516-23. Epub 2006 Sep 27.
14. Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Arbyn M. et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2006 Feb 11; 367(9509):489-98.
15. Bozanović T., Ljubic A., Momcilov P., Milicevic S. et al. Cold-knife conization versus the loop electrosurgical excision procedure for treatment of cervical dysplasia. Eur J Gynaecol Oncol. 2008; 29(1):83-5.
16. Bruinsma F.J., Quinn M.A. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2011 Aug;118(9):1031-41. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02944.x. Epub 2011 Mar 30.
17. Ana-Cristina Anton., Peltecu Gh. 'Leziunile precursoare ale cancerului de col uterin' in 'Tratat de chirurgie – vol VA Ginecologie', sub redactia Popescu I, Ed. Academiei Romane, pag 101-113, 2008.
18. Ostor AG. Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix. Int J Gynecol Pathol 1993;12:193-207.
19. Roman L.D., Felix J.C., Muderspach L.I., Agahjanian A., Qian D., Morrow C.P. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. Obstet Gynecol 1997;90:759-764.
20. Hacker N.F., Friedlander M.L. 'Chapter 9 – Cervical Cancer' in 'Berek and Hacker's Gynecologic Oncology', 5th Edition, 2010, Lippincott Williams & Wilkins, pag 351-352.
21. Alexander-Sefre F., Chee N., Spencer C., Menon U., Shepherd J.H. Surgical morbidity associated with radical trachelectomy and radical hysterectomy. Gynecol Oncol 2006;101:450-454.
22. Peltecu Gh., Mioara Ionescu., Viorica Nagy. 'Cancerul invaziv al colului uterin' in 'Tratat de chirurgie – vol VA Ginecologie', sub redactia Popescu I, Ed. Academiei Romane, pag 134-7, 2008.
23. Landoni F., Maneo A., Colombo A., Placa F., Milani R., Perego P., Favini G., Ferri L., Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997 Aug 23;350(9077):535-40.
24. Baalbergen A., Veenstra Y., Stalpers L. Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31; 1: CD006248. doi: 10.1002/14651858.CD006248.pub3.
25. Quinn M.A., Benedet J.L., Odicino F., Maisonneuve P. et al.Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Nov; 95 Suppl 1:S43-103.
26. Marshall L.M., Spiegelman D., Barbieri R.L. et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. Obstet Gynecol 1997; 90:967.
27. Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B. et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. Fertil Steril 1998; 70:432.
28. Dragomir A.D., Schroeder J.C., Connolly A. et al. Potential risk factors associated with subtypes of uterine leiomyomata. Reprod Sci 2010; 17:1029.
29. enkatachalam S., Bagratee J.S., Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. J Obstet Gynaecol 2004; 24:798.
30. Parazzini F., Negri E., La Vecchia C. et al. Uterine myomas and smoking. Results from an Italian study. J Reprod Med 1996; 41:316.
31. Chiaffarino F., Parazzini F., La Vecchia C. et al. Diet and uterine myomas. Obstet Gynecol 1999; 94:395.
32. Wise L.A., Palmer J.R., Harlow B.L. et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. Hum Reprod 2004; 19:1746.
33. Donnez J., Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility?: A need for a debate?. Hum Reprod 2002; 17:1424.
34. Yoshida M., Koshiyama M., Fujii H., Konishi M. Erythrocytosis and a fibroid. Lancet 1999; 354:216
35. Syrop C.H., Nygaard I.E., Davis W.A. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. Obstet Gynecol 2002; 100:3.

36. Viswanathan M., Hartmann K., McKoy N. et al. Management of uterine fibroids: an update of the evidence. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2007.
37. Minaguchi H., Wong JM., Snabes M.C. Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. J Reprod Med 2000; 45:481.
38. Eisinger S.H., Meldrum S., Fiscella K. et al. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. Obstet Gynecol 2003; 101:243.
39. Palomba S., Sammartino A., Di Carlo C. et al. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. Fertil Steril 2001; 76:38.
40. Hanafi M. Recurrence after removal of solitary and multiple myomas. Obstet Gynecol 2005; 105:877.
41. Hald K., Langebrekke A., Klow N.E. et al. Laparoscopic occlusion of uterine vessels for the treatment of symptomatic fibroids: Initial experience and comparison to uterine artery embolization. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:37.
42. Van den Bosch T., Vandendael A., Van Schoubroeck D. et al. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1995; 85:349.
43. Grimbizis G., Tsalikis T., Tzioufa V. et al. Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotrophin-releasing hormone analogue triptorelin: a prospective study. Hum Reprod 1999; 14:479.
44. DeCherney A.H., Nathan L. Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment. 9th ed. New York (NY): Lange Medical/McGraw-Hill, 708-715; 2003.
45. Christensen J.T., Boldesen J.L., Westergaard J.G. Functional ovarian cysts in premenopausaland gynecologically healthy women. *Contraception* 2002;66:153-157.
46. Ekerhovd E., Wienerroith H., Staudach A., Granberg S. Preoperative assessment of unilocular adnexal cysts by transvaginal ultrasonography: a comparison between ultrasonographic morphologic imaging and histopathologic diagnosis. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 48.

BCU IAȘI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

50. INFECŢIILE GENITALE

Florin Stamatian

I. Infecţiile genitale joase

I.1. Infecţii fungice

Epidemiologie

Vulvovaginita fungică (micoza vulvovaginală, colpita micotică) este o infecţie comună a vaginului şi vulvei determinată de diferite specii de fungi. Epidemiologia acestei infecţii este dublă, sexuală şi extrasexuală din tubul digestiv, existând argumente pro şi contra încadrării lor în categoria bolilor cu transmitere sexuală[1]. În timpul sarcinii, incidenţa vulvovaginitei micotice este de aproximativ 30%[2].

Etiologie

Marea majoritate a infecţiilor fungice sunt determinate de *Candida albicans*, în ultimii ani constatându-se o creştere importantă a infecţiilor determinate de speciile non-albicans. Proliferarea fungică este favorizată de: tratamentul cu antibiotice, corticoizi, citostatice, anticoncepţionale, sarcină, diabet zaharat, obezitate, stări de imunosupresie, utilizarea de lenjerie din materiale sintetice, duşuri intravaginale[3].

Manifestări clinice

Simptomatologia infecţiei fungice este reprezentată de o leucoree densă, abundentă, albicioasă, brânzoasă, aderentă de mucoasă, de obicei fără miros. Aceasta este însoţită de prurit vulvar intens, tenace, care în timp se însoţeşte de senzaţia de arsură, dispareunie la intromisiune şi disurie. La examenul local se constată congestia vulvei şi a vaginului, cu depozite alb-brânzoase aderente, escoriaţii şi ulceraţii liniare, puţin adânci, la nivelul labiilor şi în porţiunea posterioară a introitului vaginal, iar uneori pot apărea discrete papule în jurul ariilor eritematoase. Nu există întotdeauna o corelaţie între intensitatea simptomelor şi examenul obiectiv. În special în formele cronice acuzele sunt mult diminuate sau pot lipsi[1].

Explorări paraclinice

Identificarea sporilor sau miceliilor se poate face prin examinarea preparatului nativ prelucrat cu soluţie de KOH 10-20% sau prin frotiuri colorate cu albastru de metilen, Gram sau Giemsa. Izolarea tulpinilor de Candida prin însămânţarea pe medii de cultură (Sabouraud, Nickerson) este de obicei rezervată pacientelor simptomatice la care examenul nativ este negativ[4].

Tratament

Tratamentul topic constă în administrarea preparatelor pe bază de imidazol (clotrimazol, miconazol, econazol, fenticonazol, ketoconazol) timp de 7-14 zile seara la culcare sau a formulelor retard, în priză unică. Preparatele cu administrare orală, incluzând fluconazolul, ketoconazolul şi itraconazolul sunt, de asemenea, eficiente, multe paciente preferând doza unică administrată oral (fluconazol 150 mg)[5].

În cazul formelor recurente se recomandă administrarea iniţială a unui preparat *per os* timp de 14 zile, urmat de o terapie de întreţinere de cel puţin 6 luni[6].

I.2. Vaginoza bacteriană

Epidemiologie

Deşi reprezintă cea mai frecventă cauză de leucoree la femeie în perioada fertilă, prevalenţa acestei afecţiuni nu este pe deplin cunoscută, studiile clinice raportând o incidenţă de 12-61% în populaţia generală şi de 10-30% la gravide. Deşi nu este considerată o infecţie transmisă pe cale sexuală, vaginoza bacteriană are profilul epidemiologic al unei boli cu transmitere sexuală[3].

Etiologie

Vaginoza bacteriană reprezintă un dezechilibru complex al florei vaginale normale. Flora vaginală normală în care predomină speciile de lactobacili, producătoare de acid lactic, cu rol protector al ecosistemului vaginal, este înlocuită cu o floră vaginală mixtă. Această floră este reprezentată în special de *Gardnerella vaginalis*. Factorii de risc implicaţi în apariţia vaginozei bacteriene sunt reprezentaţi de utilizarea dispozitivului contraceptiv intrauterin, duşurile intravaginale frecvente, contactele sexuale frecvente şi partenerii sexuali multipli, sexul oral şi în timpul menstruaţiei, fumatul[3].

Manifestări clinice

Simptomatologia este dominată de mirosul vaginal neplăcut,"de peşte", perceput frecvent după un contact sexual, leucoree alb-cenuşie, apoasă, aerată, neiritantă, nepruriginoasă, aderentă de pereţii vaginali şi disurie.

Explorări paraclinice

Examenul microscopic nativ este caracterizat de prezenţa celulelor epiteliale cu aspect granular, *clue cells*, iar testul olfactiv cu KOH 10% determină apariţia unui miros înţepător "de peşte" determinat de vaporizarea aminelor volatile. pH-ul secreţiei vaginale este alcalin[3].

Tratament

Terapia de elecţie este reprezentată de folosirea metronidazolului *per os* 500 mg de 2 ori pe zi, 7 zile sau a clindamicinei 300 mg, de două ori pe zi, 7 zile.[7]

I.3. Infecţia cu *Trichomonas vaginalis*

Epidemiologie

Trichomoniaza este o infecţie parazitară, foarte contagioasă, reprezentând una dintre cele mai frecvente patologii cu transmitere sexuală, transmiterea extrasexuală fiind excepţională[8].

Etiologie

Trichomonas vaginalis este un protozoar anaerob, flagelat şi mobil, adaptat vieţii în tractul genital şi urinar inferior. Dezvoltarea sa este favorizată de prezenţa unui pH vaginal alcalin.

Manifestări clinice

Simptomatologia este dominată de prezenţa unei leucorei abundente, spumoase, cenuşie sau verzuie, cu miros neplăcut, însoţită de prurit intens şi arsuri vulvo-vaginale, cu dispareunie şi disurie. Parazitul poate ascensiona la nivelul colului uterin cu dezvoltarea colpitei trichomoniazice (cervix "zmeuriu").

Explorări paraclinice

Trichomonas vaginalis poate fi identificat prin examinarea microscopică directă a conţinutului vaginal, prin frotiuri colorate May-Grünwald-Giemsa, însămânţare pe medii de cultură sau teste imunologice.

Tratament

Regimul standard constă în administrarea de derivaţi de nitroimidazol (metronidazol, tinidazol) 2 g în doză unică, tratându-se şi partenerii sexuali.

I.4. Sifilisul genital

Epidemiologie

Este o afecţiune cronică, de obicei latentă, moderat contagioasă, a cărei incidenţă este în scădere în majoritatea ţărilor dezvoltate[1]. În funcţie de stadiul bolii, sifilisul este clasificat în primar, secundar, latent, terţiar şi congenital.

Etiologie

Agentul etiologic este *Treponema pallidum*, transmiterea infecţiilor realizându-se predominant pe cale sexuală şi transplacentar. Sifilisul primar apare ca o leziune genitală, în timp ce sifilisul secundar şi cel terţiar sunt forme diseminate ale bolii.

Manifestări clinice

Leziunea primară, şancrul dur, este frecvent localizată la nivelul vulvei, vaginului sau cervixului. Şancrul extragenital poate apărea în regiunea anală, orofaringe, pleoape, mameloane sau degete. Iniţial apare o maculă, apoi o papulă ce se erodează rapid şi se transformă într-o ulceraţie relativ mică, ovalară, nedureroasă, bine delimitată, cu margini netede şi indurate, acompaniată de adenopatie inghinală uni- sau bilaterală.

Explorări paraclinice

Examinarea exsudatului seros de la nivelul ulceraţiei la microscopul cu câmp întunecat sau prin imunofluorescenţă directă permit evidenţierea *Treponemei*. Testele serologice pot fi nespecifice, utilizate ca metode de screening (ex. VDRL) sau specifice (ex. testul de imunofluorescenţă indirectă) cu specificitate înaltă, dar cu accesibilitate redusă[9].

Tratament

Penicilina, mai ales forma retard, rămâne antibioticul de elecţie pentru toate stadiile bolii, vindecând leziunea locală şi prevenind sechelele tardive. Dozajul şi durata tratamentului depind de stadiul şi manifestările clinice ale bolii.

II. Infecţii genitale înalte

Epidemiologie

Boala inflamatorie pelvină (BIP) este un sindrom clinic determinat de infecţia şi inflamaţia tractului genital superior, incluzând uterul, salpingele, ovarul şi structurile adiacente pelvine. Marea majoritate a cazurilor de BIP apar ca rezultat al ascensionării pe cale canaliculară a microorganismelor din tractul genital inferior, de cele mai multe ori având o etiologie polimicrobiană. Aceste microorganisme aparţin microflorei vaginale sau, cel mai frecvent, sunt germeni care se transmit pe cale sexuală. BIP nelegată de o boală cu transmitere sexuală apare după anumite manevre ginecologice, efectuate în scop terapeutic sau explorator: inserţia dispozitivelor intrauterine, histerosalpingografie, chiuretaj uterin[3].

Etiologie

Cei mai importanţi agenţi patogeni implicaţi în etiologia BIP sunt *Chlamydia trachomatis* şi *Neisseria gonorrhoeae*, ceea ce reflectă prevalenţa crescută a acestora în populaţia generală, la care se adauga şi microorganismele asociate cu vaginoza bacteriană[10].

Manifestări clinice

În formele acute simptomatologia este zgomotoasă, fiind dominată de durerea pelvină care se asociază sau nu cu stare febrilă. Formele subacute şi cronice se manifestă prin simptomatologie trenantă, dominată de durerea pelvină sau, dimpotrivă, evoluează asimptomatic o perioadă îndelungată, manifestându-se direct prin apariţia complicaţiilor (infertilitate, sarcină extrauterină, durere pelvină cronică).

Explorări paraclinice

Evaluarea serologică a inflamaţiei prin determinarea valorilor protinei C reactive, a VSH-ului şi leucocitozei, precum şi evidenţierea leucocitozei în secreţia vaginală au o specificitate redusă. Culturile cervicale pot fi pozitive pentru *Chlamydia* şi gonococ.

Ecografia endovaginală poate evidenţia prezenţa unui hidro-/piosalpinx, a fluidului intraperitoneal sau a abceselor tubo-ovariene.

Laparoscopia reprezintă standardul de aur, permiţând diagnosticul când acesta este incert, stabilirea gradului de severitate a bolii, precum şi efectuarea unor manevre terapeutice: recoltarea conţinutului trompelor şi a exsudatului peritoneal, drenajul abceselor tubo-ovariene, liza aderenţelor.

Tratament

Obiectivele principale ale tratamentului sunt reprezentate de controlul procesului infecţios, cu eradicarea focarelor de infecţie, ameliorarea simptomatologiei şi prevenirea complicaţiilor pe termen lung.

Tratamentul medicamentos se bazează în primul rând pe antibioterapie, pe plan secund aflându-se analgezicele şi antiinflamatoarele, fiind adaptat stadiilor bolii. Antibioterapia este demarată pe criterii empirice, având ca obiectiv acoperirea unui spectru bacterian larg, care să includă *Neisseria gonorheae*, *Chlamydia trachomatis*, *mycoplasmele* genitale sau flora bacteriană endogenă implicată în vaginozele bacteriene.

În cazul tratamentului ambulator un regim antimicrobian recomandat este reprezentat de administrarea unei cefalosporine de generaţia a III-a în doză unică urmată de doxiciclină 100 mg de două ori/zi şi metronidazol 500 mg de două ori/zi, *per os*, timp de 14 zile. Pentru cazurile spitalizate tratamentul este administrat parenteral după aceleaşi principii terapeutice[11].

Tratamentul chirurgical este rezervat formelor complicate cu peritonită generalizată, formaţiunilor anexiale voluminoase persistente după tratamentul antibiotic şi formelor de BIP ce nu răspund la tratamentul medicamentos.

Bibliografie

1. Stamatian F., Preda G. Infecţiile in Ginecologie. Cluj-Napoca, Ed. Echinox 2003.
2. Young G., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD000225. DOI: 10.1002/14651858.CD000225.
3. J, J, L, B, K, F. Williams Gynecology.New York: McGraw Hill, 2008.
4. Surcel I.V., Surcel M. Obstetrică şi ginecologie. Cluj-Napoca, Ed. Dacia, 2008:819-853.
5. Nurbhai M., Grimshaw J., Watson M., Bond C.M., Mollison J.A., Ludbrook A. Oral versus intravaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD002845. DOI: 10.1002/14651858.CD002845.pub2.
6. Rosa M.I., Silva B.R., Pires P.S., Silva F.R., Silva N.C., Silva F.R. et al. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. 2012 Dec 29; pii: S0301-2115(12)00548-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.001.
7. Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunsola F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; Issue 3. Art. No.: CD006055. DOI: 10.1002/14651858.CD006055.pub2.
8. Bowden F.J., Garnett G.P. Trichomonas vaginalis epidemiology: parameterising and analysing a model of treatment interventions. Sex Transm Inf 2000;76:248-256.
9. Castro R., Prieto E.S., Santo I., Azevedo J., Exposto F. Evaluation of an Enzyme Immunoassay Technique for Detection of Antibodies against *Treponema pallidum*. J Clin Microbiol 2003 January; 41(1): 250–253.
10. Bébéar C., de Barbeyrac B. Genital Chlamydia trachomatis infections. Clin Microbiol Infect. 2009;15(1):4-10.
11. Horner P. *Chlamydia* (uncomplicated, genital) BMJ Clinical Evidence. 2008;5:1607.

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

2016/2295
93,50 lei

ISBN 978-973-39-0802-9
ISBN 978-973-39-0804-3 (vol. 2)
6 422573 002290

BCU IASI/CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY